

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

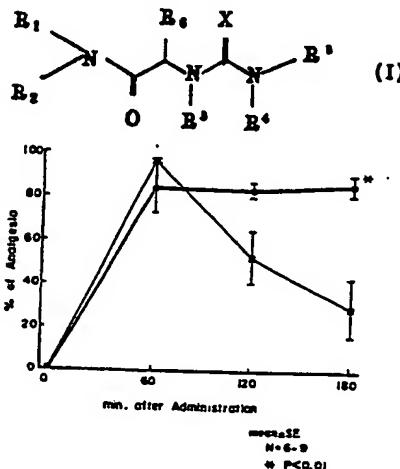


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 335/14, 335/16, 335/18 C07C 335/20, 335/22 C07D 233/32, 233/42, 239/36 C07D 239/40, 243/04, 295/18 C07D 403/06, A61K 31/17 A61K 31/415, 31/505, 31/55	AI	(11) 国際公開番号 WO 93/03011 (43) 国際公開日 1993年2月18日(18.02.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00993		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1992年8月4日(04.08.92)		
(30) 優先権データ 特願平3/223280 1991年8月8日(08.08.91) JP 特願平3/309952 1991年10月29日(29.10.91) JP		
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT(欧州特許), AT, AU, BB, BE(欧州特許), BP(OAPI特許), BG, BJ(OAPI特許), BR, OA, OF(OAPI特許), OG(OAPI特許), OH(欧州特許), OH, CI(OAPI特許), OM(OAPI特許), US, DE(欧州特許), DE, DK(欧州特許), DK, ES(欧州特許), ES, FI, FR(欧州特許), GA(OAPI特許), GB(欧州特許), GB, GN(OAPI特許), GR(欧州特許), HU, IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LK, LU(欧州特許), LU, MO(欧州特許), MG, ML(OAPI特許), MN, MR(OAPI特許), MW, NL(欧州特許), NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE(欧州特許), SE, SN(OAPI特許), TD(OAPI特許), TG(OAPI特許), US.
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 竹内 駿(TAKEUCHI, Makoto)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町松前台七丁目9番14号 Ibaraki, (JP) 高山和久(TAKAYAMA, Kazuhisa)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-203 Ibaraki, (JP) 恩田健一(ONDA, Kenichi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-407 Ibaraki, (JP) 本家弘之(MOTOIE, Hiroyuki)[JP/JP] 〒300 茨城県土浦市東崎町13 ホーユーパレスB-305 Ibaraki, (JP) 磯村八洲男(ISOMURA, Yasuo)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台三丁目4番8号 Ibaraki, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書

(54) Title : UREA DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ウレア誘導体

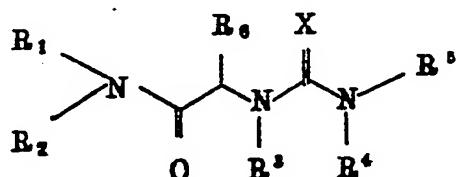


(57) Abstract

A novel urea derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, having a  $\kappa$ -receptor activator activity and being useful as a centrally acting analgesic.

(57) 要約

下記一般式(Ⅰ)で示される新規ウレア誘導体又はその塩、



エーセプター賦活活性を有し、中枢性鎮痛剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	FI フィンランド	MR モーリタニア
AU オーストラリア	FR フランス	MW マラウイ
BB バルバードス	GA ガボン	NL オランダ
BE ベルギー	GB イギリス	NO ノルウェー
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	NZ ニュージーランド
BG ブルガリア	GR ギリシャ	PL ポーランド
BJ ベナン	HU ハンガリー	PT ポルトガル
BR ブラジル	IE アイルランド	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリー	RU ロシア連邦
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SD スーダン
CG コンゴー	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CH スイス	KR 大韓民国	SK スロバキア共和国
CI コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	SN セネガル
CM カメルーン	LK スリランカ	TD ソーヴィエト連邦
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	TG チャード
CZ チェコ共和国	MC モナコ	UA ウクライナ
DE ドイツ	MG マダガスカル	US 米国
DK デンマーク	ML マリ	
ES スペイン	MN モンゴル	

明細書  
ウレア誘導体

技術分野

本発明は、鎮痛作用等を有する医薬として有用なウレア誘導体又はその塩に関する。

5

背景技術

臨床に於ける疼痛治療では、鎮痛薬は弱作用薬から段階的に使用され、最終的には強作用薬であるモルヒネが用いられる。モルヒネが依存性を形成することはよく知られている。

10 近年、オピオイドレセプターのサブタイプの研究の進展により $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 、 $\sigma$ 等の多数のサブタイプが知られるようになった。モルヒネ等の強作用薬の作用は、 $\mu$ （ミュー）-レセプターを賦活化させて鎮痛作用を発現するが、このレセプターアゴニストは依存性を示すことが難点である。 $\kappa$ （カッパー）-レセプターを選択的に賦活化させる薬剤は依存性の無い、中枢性鎮痛剤として期待されている。

15 従来、 $\kappa$ -レセプターアゴニストとしては例えばヨーロッパ特許第 261,842 号には、2-アミノエチルアミン誘導体が記載されている。

20 当該公報の広範な化合物の一般的記載の中には、ある種のウレア化合物を開示しているが、当該ウレア化合物については具体的な開示は何らなされていない。

発明の開示

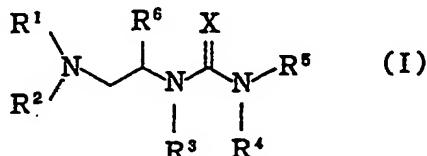
そこで本発明者らは、鋭意研究を行った結果モルヒネに匹敵する25 強力な鎮痛活性を示し、しかも依存性が無く且つ毒性の低い選択的 $\kappa$ -レセプターアゴニストとして臨床目的を達成し得るものであると知見して本発明を完成するに至った。

本発明化合物は、上記公知化合物と化学構造上明確に区別される

ものであり、モルヒネ等の強作用薬に認められる依存性がなく、低毒性である。また、良好な経口吸収を示すとともに持続性に優れた $\kappa$ -レセプター $\alpha$ ゴニスト活性を有する新規化合物である。

即ち、本発明は、一般式(I)で示される新規ウレア誘導体又はその塩に関する。

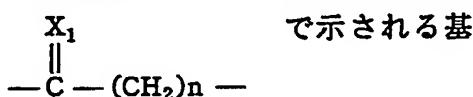
5



(式中の基は以下の基を意味する。

10  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ ：低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、又は $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は一体となり窒素原子と共に環を形成しうる基。

15  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ ：水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、又は、 $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は一体となって低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は式



(式中、 $\text{X}_1$ は酸素原子又は硫黄原子を、 $n$ は1乃至5の整数を意味する。)

20  $\text{R}^5$ ：置換されていてもよい炭素環式基又は、置換されていてもよいベンゼン環と結合している酸素原子及び/又は硫黄原子を1乃至2個含有する複素環基

$\text{R}^6$ ：置換されていてもよいフェニル基

$\text{X}$ ：酸素原子又は硫黄原子

25 但し、 $\text{X}$ が酸素原子のとき、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は一体となって置換基を有していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基又は

式  $\text{X}_1$  で示される基を意味する。以下同様)  
 $\parallel$   
 $-\text{C} - (\text{CH}_2)_n -$

## 図面の簡単な説明

第1図は、酢酸ライジング法における本発明化合物（実施例21の化合物）と比較化合物（EP261, 842実施例1の化合物）の鎮痛効果の持続を比較した図である。

本発明化合物；=○= 比較化合物；-□-  
5 (20 mg/kg) (1 mg/kg)

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、  
10 エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、  
sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル（アミル）基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、  
15 1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1  
20 -エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブロピル基、ブチル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1, 1-ジメチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-

ベンテニル基, 4-ベンテニル基, 3-メチル-1-ブテニル基,  
3-メチル-2-ブテニル基, 3-メチル-3-ブテニル基, 2-  
メチル-1-ブテニル基, 2-メチル-2-ブテニル基, 2-メチ  
ル-3-ブテニル基, 1-メチル-1-ブテニル基, 1-メチル-  
2-ブテニル基, 1-メチル-3-ブテニル基, 1, 1-ジメチル  
5 アリル基, 1, 2-ジメチル-1-プロペニル基, 1, 2-ジメチ  
ル-2-プロペニル基, 1-エチル-1-プロペニル基, 1-エチ  
ル-2-プロペニル基, 1-ヘキセニル基, 2-ヘキセニル基, 3  
-ヘキセニル基, 4-ヘキセニル基, 5-ヘキセニル基, 1, 1-  
ジメチル-1-ブテニル基, 1, 1-ジメチル-2-ブテニル基,  
10 1, 1-ジメチル-3-ブテニル基, 3, 3-ジメチル-1-ブテ  
ニル基, 1-メチル-1-ベンテニル基, 1-メチル-2-ベンテ  
ニル基, 1-メチル-3-ベンテニル基, 1-メチル-1-ベンテ  
ニル基, 4-メチル-1-ベンテニル基, 4-メチル-2-ベンテ  
ニル基, 4-メチル-3-ベンテニル基等が, 好ましくは, ビニル  
15 基, アリル基, 1-プロペニル基, 1-ブテニル基等が挙げられる。

「低級アルキニル基」は, 炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状  
のアルキニル基であって, エチニル基, 1-プロピニル基, 2-ブ  
ロピニル基, 1-ブチニル基, 2-ブチニル基, 3-ブチニル基,  
1-メチル-2-プロピニル基, 1-ペンチニル基, 2-ペンチニ  
20 ル基, 3-ペンチニル基, 4-ペンチニル基, 3-メチル-1-ブ  
チニル基, 2-メチル-3-ブチニル基, 1-メチル-2-ブチニ  
ル基, 1-メチル-3-ブチニル基, 1, 1-ジメチル-2-プロ  
ピニル基, 1-ヘキシニル基, 2-ヘキシニル基, 3-ヘキシニル  
基, 4-ヘキシニル基, 5-ヘキシニル基等が, 好ましくは, エチ  
25 ニル基 1-プロピニル基, 1-ブチニル基等が,挙げられる。

「低級アルキレン基」としては, 炭素数2乃至6個の直鎖又は分  
岐状の炭素鎖であり, 具体的に例えば, エチレン基, プロピレン基,  
テトラメチレン基, 2-メチルトリメチレン基, 1-エチルエチレ

ン基, ペンタメチレン基, 1, 2-ジエチルエチレン基等が挙げられる。

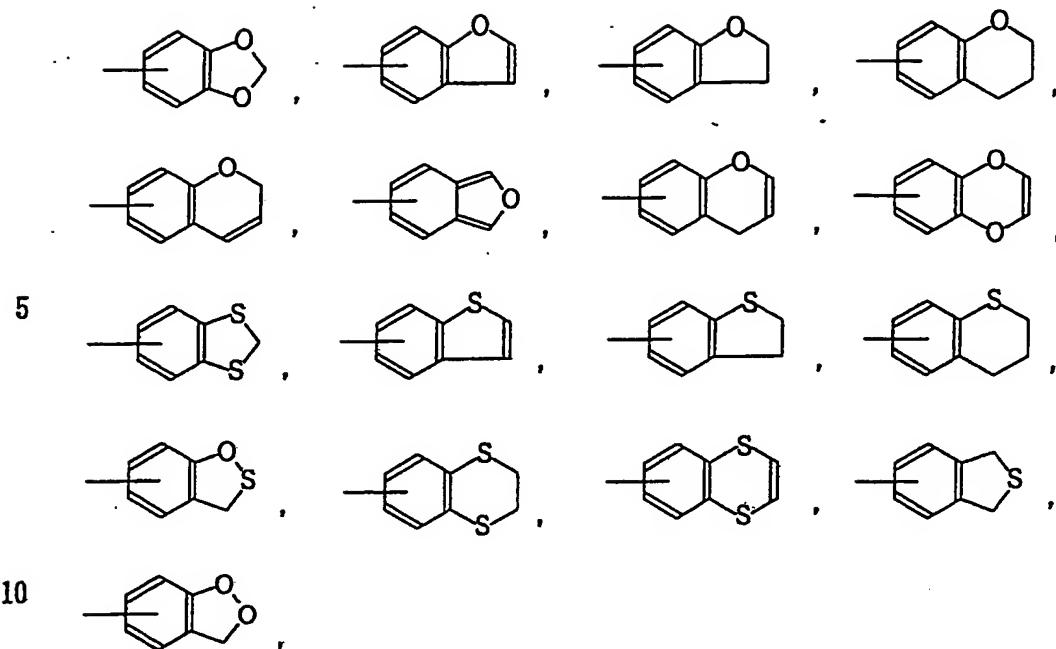
「低級アルケニレン基」としては, 炭素数2乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖であり, 具体的に例えば, ビニレン基, プロペニレン基, プテニレン基, 1-メチルビニレン基, 2-メチルプロペニレン基等が挙げられる。  
5

「シクロアルキル基」は, 炭素数3乃至8個のものが挙げられ, 具体的にはシクロプロピル基, シクロブチル基, シクロペンチル基, シクロヘキシル基, シクロヘプチル基, シクロオクチル基等である。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が「一体となって窒素原子と共に環を形成しうる基」としては, ピロリジノ基, ピペリジノ基, ピペラジノ基, モルホリノ基, チオモルホリノ基等の5乃至7員含窒素飽和複素環基が挙げられる。  
10

「炭素環式基」としては, 例えば, フェニル基, ナフチル基, インデニル基, フルオレニル基, インダニル基, ビフェニレニル基, 15 アントラセニル基, フェナントレニル基等が挙げられる。

また, 「ベンゼン環と縮合している酸素原子及び/又は硫黄原子を1乃至2個含有する複素環基」としては, 代表的なものとして以下のものを挙げることができる。



これらの「炭素環式基」あるいは「複素環基」のベンゼン環に置換されていてもよい置換基としてはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホンアミド基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級アシルアミド基、カルボキシ基、低級アルコキカルボニル基、アリール基、アラルキル基、カルバモイル基、スルホニル基、低級アルカノイル基、低級アシルメチルアミノ基、モノー若しくはジーアルキル置換アミノ基、モノー若しくはジーアルキル置換アミノカルボニル基、モノー若しくはジーアルキル置換アミノスルホニル基等である。

ここで「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペ

ンチルオキシ(アミルオキシ)基, イソペンチルオキシ基, *tert*-ペンチルオキシ基, ネオペンチルオキシ基, 2-メチルブトキシ基, 1, 2-ジメチルプロポキシ基, 1-エチルプロポキシ基, ヘキシルオキシ基などが挙げられる。「低級アルケニルオキシ基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニルオキシ基である。

5 具体的には水酸基(OH基)の水素原子が前述の低級アルケニル基で置換された基を挙げることができる。

また, 「低級アルキルチオ基」としては, 具体的にはチオール基(SH基)の水素原子が, 前述の低級アルキル基で置換された基であり, 例えば, メチルチオ基, エチルチオ基, プロピルチオ基, ブチルチオ基, イソブチルチオ基, ペンチルチオ基等であり, 「低級アルキルスルフィニル(オキシ)基」としてはメチルスルフィニル(オキシ)基, エチルスルフィニル(オキシ)基, プロピルスルフィニル(オキシ)基, イソプロピルスルフィニル(オキシ)基, ブチルスルフィニル(オキシ)基, イソブチルスルフィニル(オキシ)基, *sec*-ブチルスルフィニル(オキシ)基, *tert*-ブチルスルフィニル(オキシ)基, ペンチルスルフィニル(オキシ)基, ヘキシルスルフィニル(オキシ)基等を, 「低級アルキルスルホニル(オキシ)基」としては, メチルスルホニル(オキシ)基, エチルスルホニル(オキシ)基, プロピルスルホニル(オキシ)基, イソプロピルスルホニル(オキシ)基, ブチルスルホニル(オキシ)基, イソブチルスルホニル(オキシ)基, *sec*-ブチルスルホニル(オキシ)基, *tert*-ブチルスルホニル(オキシ)基, ペンチルスルホニル(オキシ)基, ヘキシルスルホニル(オキシ)基等を挙げることができる。

25 「低級アルキルスルホンアミド基」としては, メチルスルホンアミド基, エチルスルホンアミド基, プロピルスルホンアミド基, イソプロピルスルホンアミド基, ブチルスルホンアミド基, イソブチルスルホンアミド基, *sec*-ブチルスルホンアミド基, *tert*

－ブチルスルホンアミド基，ペンチルスルホンアミド基等が，「低級アシルアミド基」としては，アセタミド基，プロピオニルアミド基，ブチリルアミド基，バレリルアミド基，イソバレリルアミド基等が，「低級アルカイル基」としては，アセチル基，プロピオニル基，ブチリル基，バレリル基，イソバレリル基等が，「低級アシルメチルアミノ基」としては，アセチルメチルアミノ基，プロピオニルメチルアミノ基，ブチリルメチルアミノ基，バレリルメチルアミノ基，イソバレリルメチルアミノ基等が挙げられる。

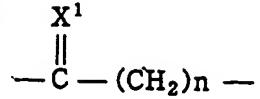
更に「低級アルコキシカルボニル基」としては，メトキシカルボニル基，エトキシカルボニル基，プロポキシカルボニル基，ブトキシカルボニル基，*tert*－ブトキシカルボニル基，ペンチルオキシカルボニル基等が，また，「モノ－若しくはジ－アルキル置換アミノ基」，「モノ－若しくはジ－アルキル置換アミノカルボニル基」，又は「モノ－若しくはジ－アルキル置換アミノスルホニル基」におけるアルキル基としては，前述の低級アルキル基が挙げられる。「アリール基」としてはフェニル基，ナフチル基等を，「アラルキル基」としては，ベンジル基，フェネチル基，ベンズヒドリル基，トリチル基等を挙げることができる。

これらの置換基は，「炭素環式基」あるいは，「複素環基」のベンゼン環の任意の位置に1乃至複数個，好ましくは1乃至3個置換することができる。

また，R<sup>6</sup>の意味するフェニル基に置換することができる置換基としては，上述の炭素環式基又は複素環基における置換基を挙げることができるが，好ましくはニトロ基，アミノ基，水酸基，ハロゲン原子，低級アルキル基，低級アルケニル基，低級アルキニル基，トオリフルオロメチル基，シアノ基，低級アルコキシ基等を挙げることができる。

本発明化合物中，好ましい化合物としては，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>が低級アルキル基又は両者が一体となり窒素原子と共に飽和單環式含窒素複素環

を形成する基であり、 $R^3$ 、 $R^4$ が水素原子、低級アルキル基、 $R^3$ と $R^4$ は一体となり低級アルキレン基又は式



れる基であり、 $R^5$ がハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基で置換されていてもよい炭素環式基又は、ベンゼン環と縮合している酸素原子を1乃至2個含有する複素環基、 $R^6$ がニトロ基又はアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である化合物又はその塩であり、より好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ が一体となり窒素原子と共に環を形成する基であり、 $R^3$ 、 $R^4$ が同一又は異なりて水素原子、低級アルキル基又は一体となって低級アルキレン基であり、 $R^5$ が、低級アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基で置換されたフェニル基又は、3、4-メチレンジオキシフェニル基であり、 $R^6$ がフェニル基である化合物又はその塩である。

本発明化合物(I)には不斉炭素原子に基づく光学異性体、ジアステレオマーが存在する。また、置換基の種類によって、幾何異性体、互変異性体等が存在する。場合により、各種の水和物、溶媒和物も存在する。本発明化合物には、これらの異性体の単離されたものやその混合物等の全ての化合物が含まれる。尚、好ましい立体異性体の形は一般式(I)において、置換基 $R^6$ の場合炭素原子が(S)配位の化合物である。

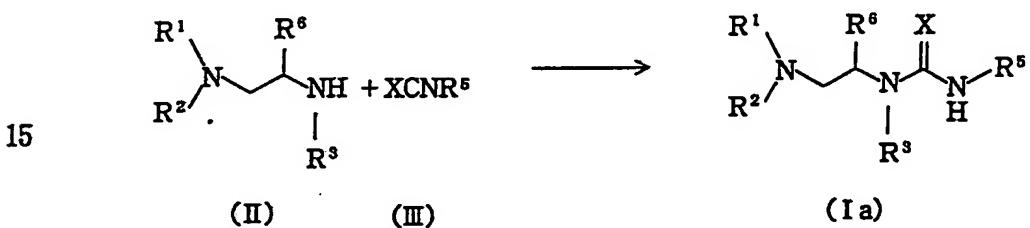
本発明化合物(I)には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する。また置換基の種類によって、幾何異性体が存在する。本発明化合物にはこれら異性体の単離されたものやその混合物が含まれる。

本発明化合物(I)は塩を形成する。このような塩としては、塩

5 酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、  
ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマ  
ル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピ  
クリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等  
の有機酸との酸付加塩が挙げられる。このうち好ましい塩としては、  
塩酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸との塩である。また、置換  
基の種類によっては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マ  
グネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、トリメチル  
アミン等の有機塩基との塩が挙げられる。

本発明化合物(Ⅰ)はその基本骨格及び置換基の特徴を利用して  
種々の合成法により製造できる。以下にその代表的な製法を示す。

## 第 I 製法



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $X$ は前記の意味を示す。)

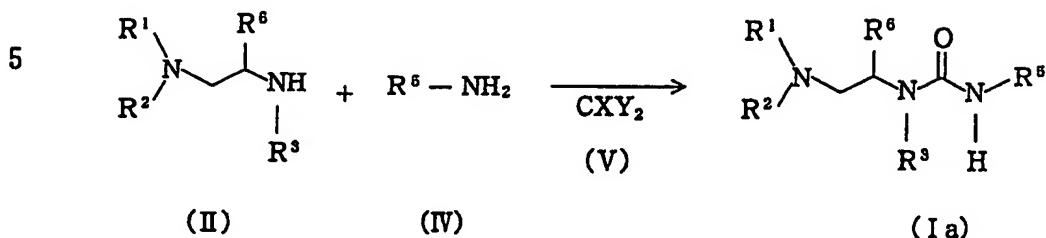
20 本発明化合物 (Ia) は、一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (III) で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。

この反応は、化合物 (II) と反応対応量のイソシアナートもしくはイソチオシアナートを不活性溶媒中で混合させることによって行なわれる。不活性溶媒としては例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルキシド等やこれらの混合溶媒などか挙げられるが、これらの有機溶

媒は適用される方法に応じて適宜選択される。

なお、この反応は室温乃至冷却下で容易に進行する。

## 第2製法

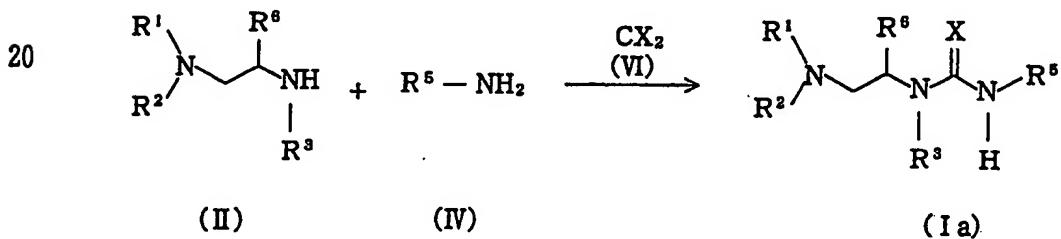


(式中、Yは前記ハロゲン原子を意味する。また、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>6</sup>は前記の意味を示す。)

本発明化合物 (Ia) は、一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (IV) で示されるアミン及び一般式 (V) で示されるカルボニルジハライドを反応させることにより製造することができる。

この反応は、化合物 (II) と反応対応量の化合物 (IV) および化合物 (V) を前記不活性溶媒中、室温乃至加温下で反応させることによって行なわれる。

### 第3製法



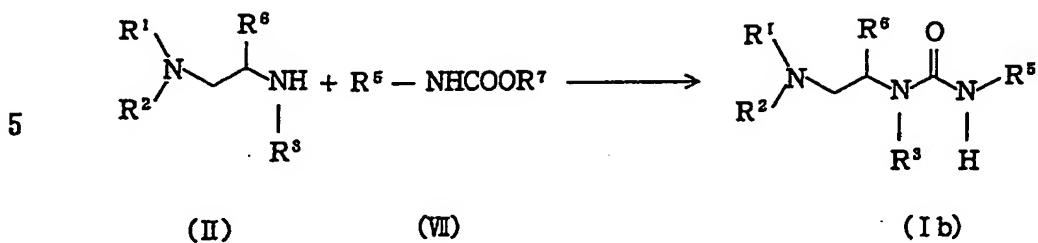
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $X$ は前記の意味を示す。)

25 本発明化合物 (Ia) は一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (IV) で示されるアミン及び一般式 (VI) で示される二酸化炭素もしくは二硫化炭素とを反応させることにより製造することができる。

この反応は、化合物 (II) と反応対応量の化合物 (IV) 及び化合物

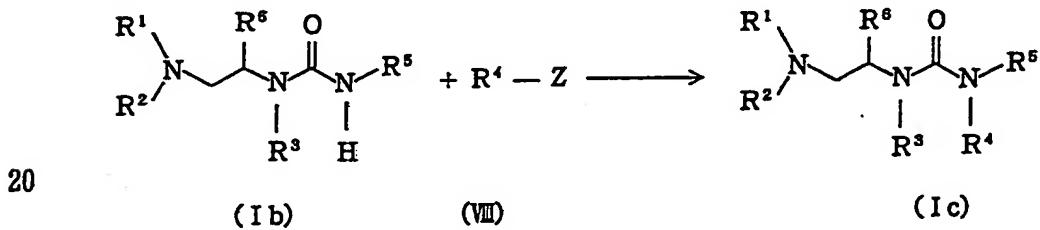
(VI) を前記不活性溶媒中、好ましくは、加熱下で行なわれる。

第4製法



10 本発明化合物 (Ib) は、一般式 (II) で示されるアミンと一般式 (VII) で示されるアミノギ酸エステルとを反応させることによって製造することができる。この反応は、化合物 (II) と反応対応量の化合物 (VII) とをルイス酸存在下、前記不活性溶媒中で、好ましくは、加熱下で行なわれる。

15 第5製法

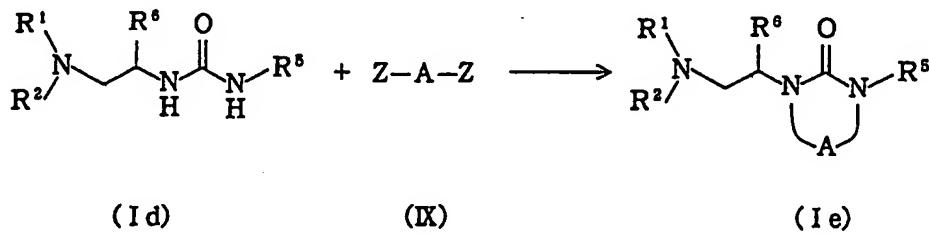


この製造法は、一般式 (I) において、 $\text{R}^4$  が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基およびシクロアルキル基である目的化合物の製造法である。

本製造法の反応は、式 (VIII) で示されるハライド又はスルホネートによる置換反応であり、反応対応量の原料化合物を適當な不活性溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、通常冷却下乃至室温下で場合により加熱下で反応させることにより行われる。

## 第6製法

5



10

(式中、Aは炭素数2乃至6個のアルキレン基、炭素数2乃至6個のアルケニレン基を示す。また、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びZは前記の意味を示す。)

15 本製造法は、一般式 (I) において  $R^3$ ,  $R^4$  が一体となって形成されるアルキレン基又はアルケニレン基である目的化合物の製造法である。この反応は一般式 (I d) で示される化合物と反応対応量の  $\omega$ ,  $\omega'$  一ジハロゲン (又はジスルホニル) アルキル (又はアルケン) を反応させることにより行われる。反応条件は第 5 製法と同様である。

20 第7製法

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^6 \\ | \quad \quad | \\ \text{R}^2 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{A} - \text{NH} - \text{R}^5 \end{array} + \begin{array}{c} \text{CDI} \text{ は} \\ \text{CX} \text{Y}_2 \text{ (XI)} \\ \text{又は} \\ \text{チオカルボニル} \\ \text{ジイミダゾール} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^6 \quad \text{X} \\ | \quad \quad | \quad \quad \text{N} \\ \text{R}^2 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{A} - \text{NH} - \text{R}^5 \\ \text{A} \end{array} \quad (\text{Ie})$$

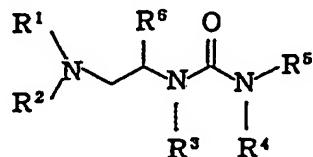
(式中、 $X$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $A$ は前記の意味を示す。)

本発明化合物 (I e) は、一般式 (X) で示されるアミンと一般

式 (X I) で示されるホスゲン (チオホスゲン) 又はカルボニルジイミダゾール (C D I) 又はチオカルボニルジイミダゾールとを反応させることによって製造することができる。

この反応は、化合物 (X) と反応対応量の化合物とを前記不活性溶媒中、氷冷もしくは室温乃至加熱下で行なわれる。

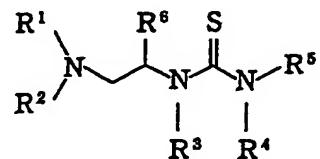
### 5 第8製法



(Ic)

10

(P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>又はLawesson's 試薬)



(If)

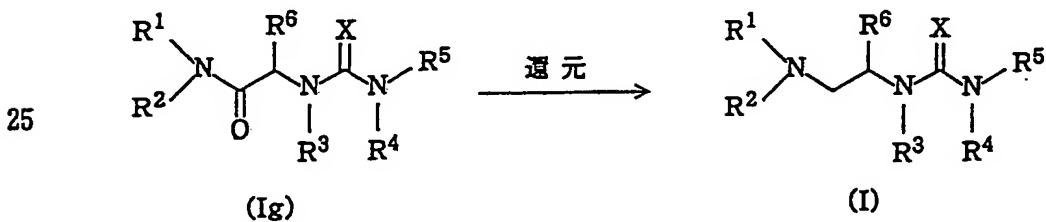
15

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びArは前記の意味を示す。)

チオ尿素誘導体である目的化合物を製造する別法として、尿素誘導体をチオ尿素誘導体に変換する方法がある。

20 この変換反応は尿素誘導体 (Ic) を五硫化リン又は Lawesson's 試薬と共に加熱することにより容易に行なうことができる。

### 第9製法



本製法は、一般式 (Ig) で示される化合物を還元して、一般式 (I)

で示される化合物を製造する方法である。還元は、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等で行われる、反応溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン等である。

5 このようにして製造された本発明化合物は、遊離のままあるいは常法による造塩処理を経てその塩として単離され、精製される。

単離、精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行なわれる。

また、ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法により〔例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法など〕立体化学的に純粹な異性体に導くことができる。

#### 産業上の利用可能性

15 本発明化合物（I）は、良好な経口吸収を示すとともに、選択的且つ持続性に優れた $\kappa$ -レセプター賦活活性を有する。そして、他のオピオイドレセプターに対する親和性が極めて低いため、 $\mu$ -レセプターに基づく、モルヒネ等の依存性形成、 $\sigma$ -レセプターに基づく不快感、幻覚等の副作用の発現が少いことが期待される。

20 従って、本発明の化合物は、依存性のない持続的な中枢性鎮痛剤として極めて有用である。また、本発明化合物（I）の中には鎮痛活性のほか抗炎症作用、利尿作用、神経細胞保護作用等の薬理作用をも示す化合物も含まれており、そのような化合物にあっては、抗炎症剤、利尿剤、神経細胞保護剤としても有用である。本発明化合物の薬理活性は以下の試験方法を用いて確認された。

25 (1) マウスにおける tail pinch test

高木ら（Japan J. Pharmacol., 16, 287, 1966）の方法に準じて行なった。

体重約25gの雄性ICRマウス（SLC）を、1群10

5

～12匹用いた。マウスの尾の起始部（肛門側）を圧力を500gに調整したクレンメではさむ。これにより起こす尾根部及びクレンメへのかみつき反応を指標として鎮痛効果を判定する。あらかじめこの方法を実施し、2秒以内にかみつき反応を示さないマウスは除外しておいた。被検化合物を生理食塩水に溶解して皮下注射又は経口投与後、15分及び30分の時点において鎮痛効果判定を行なった。判定基準は次の如くとした。

10

完全鎮痛 (+)：クレンメ適用後6秒以上経過してもかみつき反応を起こさないもの。組織障害を防ぐため、クレンメの適用は15秒を限度とした。

部分鎮痛 (±)：クレンメ適用後2～6秒でかみつくもの。

鎮痛なし (-)：2秒以内にかみつくもの。

各用量について、完全鎮痛を示した〔動物数/使用動物数〕を算出し、プロビット法にてED<sub>50</sub>を求めた。

15

## (2) 受容体親和性試験

### a. 脳膜標品の調製

脳膜標本は、粗P<sub>2</sub>画分を調製する一般の方法に準じて行なった。

20

体重350g前後のHartley系雄性モルモット（SLC）の小脳を除去した全脳を10倍容の氷冷した0.32Mショ糖溶液中でホモジナイズ後、900×gで10分間遠心した。その上清を11,500×gで20分間遠心し、得られたペレットを0.05Mトリスバッファー（pH7.4）で懸濁した。その後11,500×gで20分間遠心後、ペレットを0.05Mトリスバッファー（pH7.4）で再懸濁した。これを37°Cで30分間インキュベーション後、11,500×gで20分間遠心した。ここで得られたペレットを0.05Mトリスバッファー（pH7.4）にて懸濁し、-80°Cにて

25

保存した。用時に融解し、実験に供した。

b.  $\kappa$ -受容体への結合

Gillan & Kosterlitz の方法 (Br. J. Pharmacol., 77, 461, 1982) に準じて受容体結合試験を実施した。

トリチウムで標識した 5 nM の U-69593 をリガンドとして、その脳膜標本への結合及び被検化合物による結合阻害活性を調べた。なお、非特異的結合については、大過剰の (10  $\mu$ M) ダイノルフィン (Dynorphin) (1-17) を添加することによって求めた。

脳膜標品と標識、非標識リガンド及び被検化合物を 0.5 mL の 0.05 M トリスバッファー (pH 7.4) 中で 37°C, 30 分間インキュベート後、5 mL の氷冷 0.05 M トリスバッファー (pH 7.4) を加えてワットマン GF/B フィルターを用いて減圧下に濾過し、3 回洗浄した。濾紙に結合した標識リガンドの放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。 $\kappa$ -受容体に対する本発明化合物の親和性は、標識リガンドの結合を 50% 阻害する濃度より算出した  $K_i$  (nM) 値により求めた。

c.  $\mu$ -受容体への結合

$\mu$ -受容体への結合実験についても前述した  $\kappa$ -受容体結合実験の方法に準じて実施した。リガンドには、トリチウムラベルした 3 nM の DAGO ([D-Ala<sup>1</sup>, Gly-ol<sup>6</sup>] enk) を用いた。

d.  $\sigma$ -受容体への結合

$\sigma$ -受容体への結合実験については前述した  $\kappa$ -受容体結合実験のインキュベーション温度及び時間を 25°C, 45 分として実施した。リガンドには、トリチウムラベルした 3 nM の DTG (1, 3-Di (tolyl) guanidine) を用いた。

以上の実験結果をまとめて下表に示す。この結果からも明

らかのように本発明化合物は、その鎮痛活性がモルヒネ塩酸塩あるいは比較化合物と比べ、同等又はそれ以上であり優れた $\kappa$ -選択性を示した。

実施例 No.	マウスティルビンチ( $ED_{50}$ /mg/kg)		オピオイド受容体結合( $Ki$ (nM))		
	S.C.	P.O.	$\mu$	$\kappa$	$\sigma$
5	3	0.54	14.3	216	1.12
	8	1.37	26.1		
	11	0.58	17.8	172	0.583
10	13	0.67	13.0	103	0.555
	21	13.4	33.5		
	32	0.68	2.54	1130	0.417
15	45	1.85	4.00	3690	0.805
	53	0.57	2.48	1350	0.244
	モルヒネ	4.61	50	4.46	140
	化合物I	4.18	45.3	1090	0.394

20 化合物I: U S 4,145,435に記載の(-)-trans-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]アセトアミド・マレイン酸塩

(3) 持続性試験

25 酢酸ライジング法

体重27~31gの雄性ICRマウスを1群6~9匹使用した。被験化合物は酢酸投与の50分、110分あるいは170分前に経口投与した。対照群には被験化合物のかわりに蒸留水

を経口投与した。0.6% W/V 酢酸溶液を体重1.0gあたり0.1ml腹腔内注射する。酢酸投与後5~15分の10分間のライジング発現回数を計測した。以下の式にしたがって各個体のライジング抑制率を求め、各群毎に平均値および標準誤差を算出した。薬物投与群の有意差検定は Wilcoxon U-Test により実施した。この結果を図1に示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = (1 - \frac{\text{被検薬物投与個体の測定値}}{\text{対照群の平均測定値}}) \times 100$$

この結果からも明らかなように、比較化合物が経口投与後180分後において顕著な、鎮痛作用の消出傾向を示したのに対し、本願発明化合物は、持続的な鎮痛効果を示した。

#### (4) 自発運動量測定試験

体重2.8~3.5gの雄性(6Weeks)ICRマウスを1群25匹使用した。被験化合物は、実験動物運動量測定装置(ANIMEX IIIA; SHIMADZU社製)で運動量を測定する直前に皮下投与した。対照群には、被験化合物のかわりに10%DMSOを含有する生理食塩水を皮下投与した。被験化合物投与後10~20分の10分間の自発運動量を測定した。

測定した値は、以下の式に従って各々の投与群の自発運動量抑制率を求め、各群毎に平均値及び標準誤差を算出した。さらに被験化合物の投与量と自発運動量抑制率よりプロピット法を用いて50%抑制用量(ID<sub>50</sub>)を算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = (1 - \frac{\text{被検薬物投与群の平均測定値}}{\text{対照群の平均測定値}}) \times 100$$

## (結果)

実施例 No.	ID <sub>50</sub> (mg/kg s.c.)
32	0.23
53	0.28
比較化合物 I	0.012

## 5 比較化合物 (EP261,842 実施例 1 の化合物)

この実験を行なうことにより、被験化合物のマウスに於ける鎮静作用の有無及びその強弱が示唆される。

この結果から、本発明化合物は、比較化合物に比べ、より自発運動量の抑制効果が少ないことが示唆された。

本発明化合物 (I) またはその塩の 1 種または 2 種以上を有効成分として含有する製剤は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、パッカル、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、経口用液剤 (シロップ剤を含む)、注射剤、坐剤、などに調製され、経口的または非経口的に投与される。

20 製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

本発明化合物の臨床的投与量は、適用される患者の疾患、体重、年令や性別、投与ルート等を考慮して適宜設定されるが、通常経口で成人 1 日当たり 0.1 ~ 200 mg 好ましくは 0.5 ~ 50 mg、静注で成人 1 日当たり 0.01 ~ 100 mg 好ましくは 0.1 ~ 10 mg 25 であり、これを 1 回であるいは 2 ~ 4 回に分けて投与する。

## 発明を実施するための最良の形態

## (実施例)

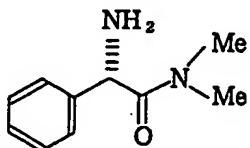
以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例によりさらに詳細に説明する。

5 なお、本発明の原料化合物中には新規化合物が含まれており、その製造法を参考例に示す。

理化学的性状を示す記号のうち、IRは赤外線吸収スペクトル、MSは質量スペクトル、mpは融点、Anal.は元素分析値及び<sup>1</sup>H NMRは核磁気共鳴スペクトルをそれぞれ意味する。

## 参考例 1

10



(S) - 2 - フェニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ -  
 15 N, N - ジメチルアセトアミド 10.0 g の酢酸エチル 200 ml  
 溶液に 10% パラジウム - 炭素 1.0 g を加えて常温常圧下接触還  
 元した。触媒を濾去後、減圧下濃縮して (S) - 2 - フェニル - 2  
 - アミノ - N, N - ジメチルアセトアミド 5.56 g を得た。この  
 ものの理化学的性状は以下のとおりである。

## 20 理化学的性状

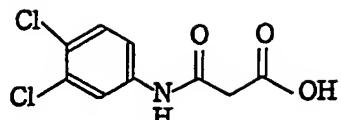
MS (FAB) : 179 (M<sup>+</sup> + 1)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3488, 1642

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 2.04 (2H, s), 2.85 (3H, s),  
 25 2.99 (3H, s), 4.72 (1H, s),  
 7.33 (5H, s)

## 参考例 2

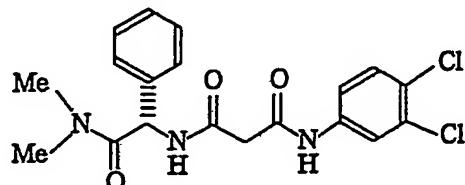


5 トリエチルアミン 7. 08 g 及び 3, 4-ジクロロアニリン 11. 3 g のジクロロメタン 100 ml 溶液に -10 °C にてトリメチルクロロシラン 8. 9 ml を滴下して 30 分攪拌後、-10 °C でメルドラム酸 7. 99 g を加えて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮後、残渣にクロロホルムを加え、1 N 塩酸で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

10 硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製することにより N-(3, 4-ジクロロフェニル)カルバモイル酢酸 8. 23 g を得た。このものの理化学的性状は以下のとおりである。

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)  
 $\delta$  : 3. 38 (2H, s), 7. 35 - 7. 65 (2H, m),  
 7. 98 (1H, d, J = 2 Hz),  
 10. 42 (1H, s), 12. 70 (1H, b r s)

## 20 参考例 3



25 (S)-2-フェニル-2-アミノ-N,N-ジメチルアセトアミド 5. 34 g, N-(3, 4-ジクロロフェニル)カルバモイル酢酸 8. 12 g 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 4. 45 g のジクロロメタン 200 ml 溶液に -5 °C にて N, N'-ジシクロ

ヘキシリカルボジイミド 6. 74 g を加え、室温で 26 時間攪拌した。

不溶物を濾去後、酢酸エチルを加え、再度不溶物を濾去した。酢酸エチル層を 1 N 塩酸、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 100/1）にて精製することにより (S) - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N' - (1 - フェニル - 2 - オキソ - 2 - ジメチルアミノ) エチルマロンアミド 11. 35 g を無色アモルファスとして得た。このものの理化学性状は以下のとおりである。

#### 理化学的性状

MS (FAB) : 408, 410 ( $M^+ + 1$ )

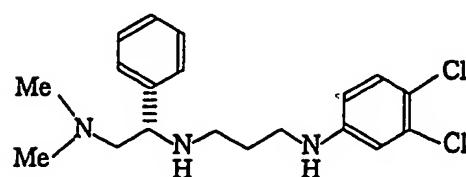
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3320, 1648, 1596, 1532,  
1480

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s),  
3.37 (2H, dd,  $J = 27, 17 \text{ Hz}$ ),  
5.83 (1H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
7.25 - 7.40 (7H, m),  
7.77 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ ),  
7.95 (1H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
9.95 (1H, s)

#### 参考例 4

25



1 M ボラン - THF 溶液 100 ml に (S) - N - (3, 4 - ジ

クロロフェニル) - N' - (1-フェニル-2-オキソ-2-ジメチルアミノ) エチルマロンアミド 5.00 g を加えて 7.5 時間加熱還流した。メタノール 35 ml を加えて 30 分加熱還流した後、濃塩酸 35 ml を加えて 30 分加熱還流した。

溶媒を減圧下濃縮し、残渣をエーテルで洗浄後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製して (S) - N - (3,4-ジクロロフェニル) - N' - (1-フェニル-2-ジメチルアミノエチル) プロパンジアミン 3.05 g を黄色油状物として得た。このものの理化学的性状は以下のとおりである。

#### 理化学的性状

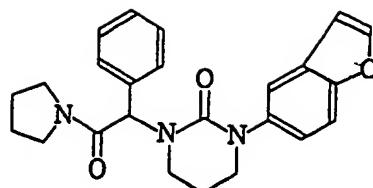
MS (FAB) : 366, 368 ( $M^+ + 1$ )

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 3448, 3328, 1604, 1500,  
1476, 1350, 1154

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.6 - 2.3 (2H, m),  
1.99 (1H, brs),  
2.28 (6H, s),  
2.4 - 2.7 (2H, m),  
3.0 - 3.2 (2H, m),  
3.5 - 3.8 (2H, m), 4.54 (1H, brs),  
6.37 (1H, dd,  $J = 9, 2$  Hz),  
6.60 (1H, d,  $J = 3$  Hz),  
7.14 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
7.2 - 7.4 (1H, m),  
7.31 (5H, s)

## 参考例 5



5 水素化ナトリウム (60%) 0.71 g の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 懸濁液に 1-(5-ベンゾフラニル)-2-オキソパーアイドロピリミジン 3.25 g を加え 45°C にて 1.5 時間攪拌した後,  $\alpha$ -(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジルプロマイド 4.53 g の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を 30 分で滴下した。室温にて 2.5 時間攪拌後反応液を氷水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより 1-(5-ベンゾフラニル)-2-オキソ-3-[2-オキソ-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーアイドロピリミジン 3.23 g を黄色油状物として得た。このものの理化学的性状は以下のとおりである。

## 理化学的性状

MS (FAB) : 404 ( $M^+ + 1$ )

20 333, 305

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ :

1636, 1438, 1206

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準)

δ: 1.70-1.95 (5H, m),

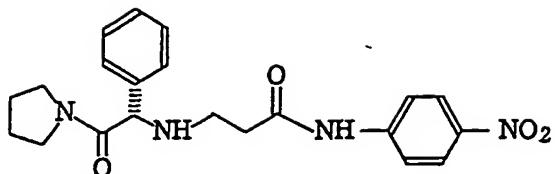
2.13-2.19 (1H, m),

2.87-3.02 (2H, m),

3.46-3.85 (6H, m), 6.50 (1H, s),

6.73 (1H, s), 7.22-7.62 (9H, m)

## 参考例 6

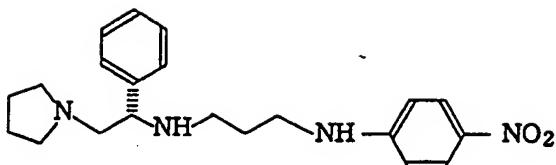


5 (S) -  $\alpha$  - (1 - ピロリジニルカルボニル) ベンジルアミン 6.  
 9.0 g 及び N - (4 - ニトロフェニル) アクリルアミド 7. 4.0 g  
 を 50 ml のトルエン中, 115°C で一晩攪拌した。反応液を減圧  
 濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
 ロホルム / メタノール = 49 / 1) にて精製することにより (S)  
 10 -1 - オキソ - N - (4 - ニトロフェニル) - N' - [  $\alpha$  - (1 -  
 ピロリジニルカルボニル) ベンジル] - 1, 3 - プロパンジアミン  
 10. 02 g を黄色油状物として得た。このものの理化学的性状は  
 以下のとおりである。

## 理化学的性状

15 MS (FAB) : 397 ( $M^+ + 1$ ), 298  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)  
 $\delta$  : 1. 73 - 1. 96 (4 H, m),  
 2. 51 - 2. 69 (2 H, m),  
 2. 80 (1 H, b r s),  
 2. 88 - 3. 12 (3 H, m),  
 3. 44 - 3. 62 (3 H, m), 4. 44 (1 H, s),  
 7. 33 - 7. 44 (5 H, m),  
 7. 67 (2 H, d, J = 8. 8 Hz),  
 8. 13 (2 H, d, J = 9. 3 Hz),  
 25 11. 41 (1 H, s)

### 参考例 7



5 1Mボラン-THF溶液80mlに(S)-1-オキソ-N-(4-ニトロフェニル)-N'-(1-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンジル)-1,3-プロパンジアミン8.70gのテトラヒドロフラン60ml溶液を室温にて30分で滴下した後、6時間加熱還流した。反応液にメタノール100mlを加えて1時間加熱還流した後、1N-塩酸100mlを加えさらに1時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=49/1)にて精製することにより(S)-N-(4-ニトロフェニル)-N'-(1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル)-1,3-プロパンジアミン7.05gを黄色油状物として得た。このものの理化学的性状は以下のとおりである。

## 理化学的性状

20 MS (FAB) : 369 ( $M^+ + 1$ ), 174

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1. 72 - 1. 86 (6 H, m),

3. 0 0 ( 1 H, d d,  $J = 1 2, 2, 3, 4$  Hz),

2. 4 2 - 2. 9 2 (9 H, m).

3. 12-3, 35 (2 H, m).

25 3. 12 - 3. 35 (2 H, m),

3. 68 (1 H, dd,  $J = 12.4, 3.4$  Hz)

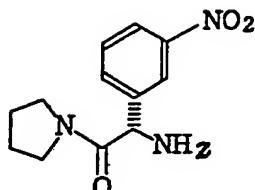
5. 98 (1 H, br s),

6. 45 (2 H, d,  $J = 9.3$  Hz),

7. 21 - 7. 35 (5 H, m),  
8. 05 (2 H, d, J = 8. 8 Hz)

## 参考例 8

5



濃硫酸 30.0 g に室温下濃硝酸 4.5 ml を滴下し室温で 1 時間攪拌した。得られた混酸を氷冷下 (S) -  $\alpha$  - (1-ピロリジニルカルボニル) ベンジルアミン 12.1 g の濃硫酸 60.0 g 溶液に加え氷冷下 30 分攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1) で精製することにより (S) - 3 - ニトロ -  $\alpha$  - (1-ピロリジニルカルボニル) ベンジルアミン 6.41 g を淡橙色油状物として得た。このものの理化学的性状は以下のとおりである。

## 理化学的性状

MS (FAB) : 250 (M<sup>+</sup> + 1)20 IR (Neat) cm<sup>-1</sup>:

3400, 1644, 1534,  
1448, 1354

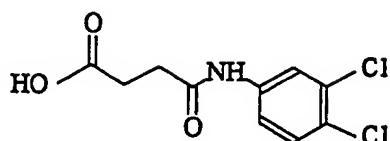
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

25  $\delta$  : 1. 76 - 2. 04 (4 H, m),  
2. 60 (2 H, br s),  
3. 05 - 3. 12 (1 H, m),  
3. 40 - 3. 52 (1 H, m),  
3. 53 - 3. 64 (2 H, m), 4. 78 (1 H, br s),

7. 55 (1 H, t, J = 7. 9 Hz),  
 7. 77 (1 H, d, J = 7. 3 Hz),  
 8. 16 (1 H, d, J = 7. 9 Hz),  
 8. 25 (1 H, d, J = 1. 2 Hz)

## 参考例 9

5



無水コハク酸 5. 00 g, 3, 4-ジクロロアニリン 8. 00 g,  
 10 リン酸 1 滴のベンゼン 50 ml 溶液を 3 時間加熱還流した。リン酸  
 2 滴及びベンゼン 50 ml を加え, さらに 5. 5 時間加熱還流した  
 後, 析出した結晶を濾取し, N-(3, 4-ジクロロフェニル)ス  
 クシンアミド酸 10. 6 g を得た。このものの理化学的性状は以下  
 のとおりである。

## 15 理化学的性状

MS (E I) : 261, 263 (M<sup>+</sup>)IR (Neat) (KBr) cm<sup>-1</sup> :

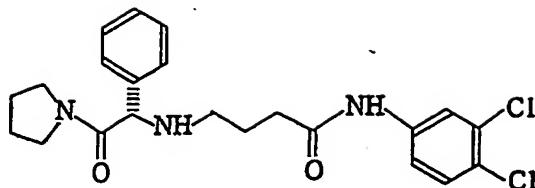
3308, 1708, 1668

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

20 δ : 2. 56 (4 H, s),  
 7. 26 - 8. 00 (3 H, m),  
 10. 24 (1 H, br s),  
 11. 5 (1 H, br s)

25

## 参考例 10



5 (S) -  $\alpha$  - (1 - ピロリジニルカルボニル) ベンジルアミン 6.  
 13 g, N - (3, 4 - ジクロロフェニル) スクシンアミド酸 8.  
 65 g, 1 - ヒドロキシベンズトリアゾール 4. 45 g のジクロロ  
 メタン 200 ml 溶液に氷冷下 N, N' - ジシクロヘキシルカルボ  
 ジイミド 6. 74 g を加え, 室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去  
 10 後, 減圧下濃縮し, 残渣に酢酸エチルを加えて不溶物を濾去した。  
 酢酸エチル層を 1 N 塩酸, 1 N 水酸化ナトリウムで順次洗浄後, 無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後, 濾液  
 を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
 ロホルム / メタノール = 50 / 1) で精製することにより, (S)  
 15 - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N' - [  $\alpha$  - (1 - ピロリ  
 ジニルカルボニル) ベンジル] スクシンアミド 10. 5 g を淡黄色  
 油状物として得た。このものの理化学的性状は以下のとおりである。

## 理化学的性状

MS (FAB) : 449

20 IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ :

3432, 3320, 1634

1594, 1532, 1478

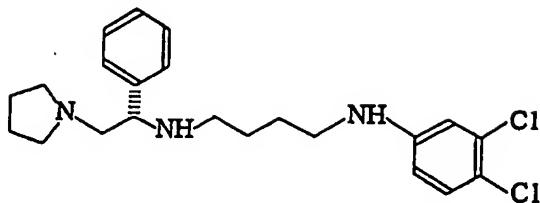
 $^1\text{H}$  NMR (TMS 内部標準)

25  $\delta$  : 1. 73 - 1. 93 (4 H, m),  
 2. 55 - 2. 75 (4 H, m),  
 3. 00 - 3. 07 (1 H, m),  
 3. 37 - 3. 58 (3 H, m),  
 5. 69 (1 H, d,  $J = 6. 8 \text{ Hz}$ ),

7. 22 - 7. 40 (7 H, m),  
 7. 48 (1 H, d, J = 6. 8 Hz),  
 9. 20 (1 H, br s)

## 参考例 11

5



1 M ボラン - THF 溶液 100 ml に (S) - N - (3, 4 - ジ  
 クロロフェニル) - N' - [  $\alpha$  - (1 - ピロリジニルカルボニル)  
 10 ベンジル] スクシンアミド 5. 39 g を加えて 8 時間加熱還流した。  
 反応液にメタノール 35 ml を加えて 1 時間加熱還流した後、濃塩  
 酸 35 ml を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮後、1 N  
 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロ  
 ホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾  
 15 去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) で精製することに  
 より (S) - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N' - [ 1 - フ  
 ェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 1, 4 - ブタンジア  
 ミン 4. 45 g を淡黄色油状物として得た。このものの化学構造式  
 20 及び理化学的性状は以下のとおりである。

## 理化学的性状

MS (FAB) : 406, 408 (M<sup>+</sup> + 1)IR (Neat) cm<sup>-1</sup> :

3448, 3324, 1608,

25

1476, 1324, 1134

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準) $\delta$  : 1. 52 - 1. 73 (4 H, m),

1. 75 - 1. 85 (4 H, m),

2. 28 (1H, dd, J = 12.0, 3.2 Hz),  
 2. 42 - 2. 58 (4H, m),  
 2. 59 - 2. 68 (2H, m),  
 2. 85 (1H, t, J = 11.5 Hz),  
 2. 96 - 3. 07 (2H, m),  
 5 3. 68 - 3. 74 (1H, m),  
 6. 38 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz),  
 6. 61 (1H, d, J = 2.9 Hz),  
 7. 14 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
 7. 23 - 7. 38 (5H, m)

## 10 実施例 1

(S) - 1 - [(2-メチルアミノ-2-フェニル)エチル]ビロリジン 1.50 g 及びイソチオシアノ酸 2-クロロフェニル 1.30 g を 15 ml の 1, 2-ジクロロエタン中、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 49/1) にて精製することにより、(S) - 1 - (2-クロロフェニル) - 3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素 1.88 g を淡黄色油状物として得た。

(S) - 1 - (2-クロロフェニル) - 3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素 1.88 g を 4N-塩化水素-酢酸エチル溶液 2 ml で処理した後、得られた結晶をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより (S) - 1 - (2-クロロフェニル) - 3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩 1.90 g を無色針状晶として得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 2

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わ

りにイソチオシアノ酸 4-クロロフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S)-1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

5 実施例 3

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-メチルフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して、(S)-1-メチル-3-(4-メチルフェニル)-1-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

実施例 4

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-ブロモフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

実施例 5

20 実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 3-クロロフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S)-1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 6

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-メトキシフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S)-1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 7

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-ニトロフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S)-1-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-1-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 8

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 1-ナフチルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S)-1-メチル-3-(1-ナフチル)-1-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 9

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-フルオロフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 10

実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2-クロロフェニルの代わ

りにイソチオシアノ酸 フェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 1 1

5 実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2 - クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 3, 4 - ジメチルフェニルを用いて実施例 1 と同様に処理して (S) - 1 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 10 3 - メチル - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 1 2

15 実施例 1 に記載のイソチオシアノ酸 2 - クロロフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4 - メチルフェニルを用いて、又、 (S) - 1 - [(2 - メチルアミノ - 2 - フェニル) エチル] ピロリジンの代わりに (S) - N, N, N' - トリメチル - 2 - フェニルエタンジアミンを用いて実施例 1 と同様にして処理して、 (S) - 1 - (2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニルエチル) - 1 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 20 実施例 1 3

25 a) (S) - 1 - [(2 - メチルアミノ - 2 - フェニル) エチル] ピロリジン 0. 61 g 及びイソチオシアノ酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニル 0. 55 g を 1, 1, 2, 2 - テトラクロロエタン 10 ml 中、室温にて一日攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 49 / 1) にて精製することにより、 (S) - 1 - メチル - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル]

チオ尿素 1.01 g を淡褐色油状物として得た。

b) (S) - 1 - メチル - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] チオ尿素 1.01 g を 4 N - 塩化水素 - 酢酸エチル溶液で処理した後、得られた結晶を水 - エタノールから再結晶することにより、(S) - 1 - メチル - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] チオ尿素・塩酸塩 0.52 g を無色針状晶として得た。このものの化学構造式及び理化的性状は下表のとおりである。

#### 10 実施例 1 4

実施例 1 3 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 5 - インダニルを用いて実施例 1 3 と同様に処理して (S) - 1 - (5 - インダニル) - 3 - メチル - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 1 5

実施例 1 3 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 2 - ナフチルを用いて実施例 1 3 と同様に処理して (S) - 1 - メチル - 3 - (2 - ナフチル) - 1 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] チオ尿素を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 1 6

実施例 1 3 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 2 - メチルフェニルを用いて実施例 1 3 と同様に処理して (S) - 1 - メチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - 1 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル)

エチル] チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 17

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 3-メチルフェニルを用いて実施例 13 と同様に処理して (S)-1-メチル-3-[3-メチルフェニル]-1-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 18

10 実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-エチルフェニルを用いて実施例 13 と同様に処理して (S)-1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 19

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-プロピルフェニルを用いて実施例 13 と同様に処理して (S)-1-メチル-1-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-3-(4-プロピルフェニル) チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 20

25 実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-ブチルフェニルを用いて実施例 13 と同様に処理して (S)-1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] チオ尿素・マレイン酸塩を得た。このものの化学構造式及

び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 2 1

実施例 1 3 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-sec-ブチルフェニルを用いて実施例 1 3 と同様に処理して 1-(4-sec-ブチルフェニル-3-メチル-3-[(1S)-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 2 2

実施例 1 3 記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 3, 4-ジメトキシフェニルを用いて実施例 1 3 と同様に処理して (S)-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3-[(1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・フマル酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 2 3

実施例 1 3 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 3, 4, 5-トリメトキシフェニルを用いて実施例 1 3 と同様に処理して (S)-1-メチル-1-[(1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル)-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

#### 実施例 2 4

実施例 1 3 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 3, 4-ジクロロフェニルを用いて実施例 1 3 と同様に処理して (S)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-メチル-3-[(1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

## 実施例 25

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-シアノフェニルを用いて実施例 13 と同様に処理して (S)-1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

## 実施例 26

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-tert-ブチルフェニルを用いて実施例 13 と同様に処理し、(S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・マレイン酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

## 実施例 27

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 5-ベンゾフラニルを用いて実施例 13 と同様に処理し、(S)-1-(5-ベンゾフラニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

## 実施例 28

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニルを用いて実施例 13 と同様に処理し、(S)-1-(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

## 実施例 29

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 4-ベゾソフラニルを用いて実施例 13 と同様に処理し、(S)-1-(4-ベンゾフラニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

## 実施例 30

実施例 13 に記載のイソチオシアノ酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルの代わりにイソチオシアノ酸 2-フルオレニルを用いて実施例 13 と同様に処理し、(S)-1-(2-フルオレニル)-3-メチル-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]チオ尿素・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

## 実施例 31

(S)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N'-(1-フェニル-2-ジメチルアミノエチル)プロパンジアミン 1.0 g 及びトリエチルアミン 0.8 ml のジクロロメタン 1.5 ml 溶液にトリホスゲン 280 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。再びトリホスゲン 270 mg を加え室温で 2 時間攪拌した後、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製し (S)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-3-(1-フェニル-2-ジメチルアミノエチル) パーハイドロピリミジン 0.86 g を淡黄色油状物として得た。

(S)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-3-(1-フェニル-2-ジメチルアミノエチル) パーハイドロピリミ

ジン 0. 86 g をエタノールに溶解しマレイン酸 254 mg を加えた後、減圧下濃縮して得られた結晶をエタノール、エーテルから再結晶して (S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1-フェニル - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン・マレイン酸塩 659 mg を得た。

5 このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

### 実施例 3 2

水酸化ナトリウム (60%) 0. 36 g の N, N-ジメチルホルムアミド 85 ml の懸濁液に氷冷下、(S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3 - [1-フェニル - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] 尿素 3. 46 g の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を滴下し 5°C 以下で 30 分間攪拌した後、1, 3-ジブロモプロパン 2. 00 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を 30 分かけて滴下した。室温にて 1. 5 時間及び 60°C にて 1 時間攪拌した後、氷冷下水素化ナトリウム (60%) 0. 36 g を再び加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応液を氷水中にあけ、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 24/1) にて精製することにより (S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1-フェニル - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン 0. 46 g を淡黄色油状物として得た。

(S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1-フェニル - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン 0. 46 g をエタノール 5 ml に溶解し、フマル酸 0. 13 g を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで結晶化させた後、アセトニトリルから再結晶することにより (S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1-

—フェニル—2—(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロピリミジン・フマル酸塩0.41gを無色結晶として得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の通りである。

### 実施例3 3

水素化リチウムアルミニウム6.8mgのテトラヒドロフラン8ml  
5 懸濁液に1—(5-ベンゾフラニル)—2-オキソ-3-[2-オキソ-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロピリミジン500mgのテトラヒドロフラン8ml溶液を5分で滴下し、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。  
10 残渣に水20mlを加えた後、酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=29/1)にて精製することにより得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して1—(5-ベンゾフラニル)—2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロピリミジン181mgを無色針状晶として得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

### 実施例3 4

20 実施例3 3に記載の1—(5-ベンゾフラニル)—2-オキソ-3-[2-オキソ-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロピリミジンの代わりに1—(4-ベンゾフラニル)—2-オキソ-3-[2-オキソ-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロピリミジンを用いて実施例3 3と同様に処理し、その後フマル酸で処理することにより1—(4-ベンゾフラニル)—2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロピリミジン・フマル酸塩を得た。  
25 このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 3 5

(S) - N - (4 - ニトロフェニル) - N' - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 1, 3 - プロパンジアミン 6. 50 g 及びトリエチルアミン 11. 60 g のジクロロメタン 65 ml 溶液に氷冷下トリホスゲン 1. 91 g を加え、40 分攪拌した後再びトリホスゲン 1. 50 g を加え室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml 加え、クロロホルムで抽出した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 49 / 1) にて精製することにより、1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン 4. 85 g を黄色油状物として得た。1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン 1. 20 g をエタノール 20 ml に溶解し、シュウ酸 0. 27 g を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。得られたを結晶をエタノール - 水から再結晶することにより 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩 0. 75 g を淡黄色針状晶として得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 実施例 3 6

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4 - ニトロフェニル) - N' - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 1, 3 - プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (4 - エチルフェニル) - N' - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 1, 3 - プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、(S) - 1 - (4 - エチルフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン・シ

ュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

### 実施例 3 7

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3- プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (4-メチルフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3- プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し (S) - 1 - (4-メチルフェニル) - 2-オキソ-3- [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

### 実施例 3 8

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3- プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (4-メチルスルホニルフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3- プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し (S) - 1 - (4-メチルスルホニルフェニル) - 2-オキソ-3- [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩エタノール和物を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

### 実施例 3 9

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3- プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (4-メチルスルホニルオキシフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3- プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し, (S) - 1 - (4-メチルスルホニルオキシフェニル)

－2－オキソ－3－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]バーハイドロピリミジン・シュウ酸塩エタノール和物を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例40

実施例35に記載の(S)－N－(4－ニトロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンの代わりに(S)－N－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－N'－(2, 3, 4－トリフルオロフェニル)－1, 3－プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し, (S)－2－オキソ－1－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－3－(2, 3, 4－トリフルオロフェニルバーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例41

実施例35に記載の(S)－N－(4－ニトロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンの代わりに(S)－N－(4－メトキシカルボニルフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し, (S)－1－(4－メトキシカルボニルフェニル)－2－オキソ－3－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]バーハイドロピリミジン・フマル酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例42

実施例35に記載の(S)－N－(4－ニトロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンの代わりに(S)－N－(1－ナフチル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し, (S)－1

－ナフチル)－2－オキソ－3－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]パーカーハイドロピリミジンを得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 4 3

実施例 3 5 に記載の (S)－N－(4－ニトロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンの代わりに (S)－N－(3－ニトロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、(S)－1－(3－ニトロフェニル)－2－オキソ－3－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]パーカーハイドロピリミジン・シユウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 4 4

実施例 3 5 に記載の (S)－N－(4－ニトロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンの代わりに (S)－N－(2－ナフチル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1; 3－プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、(S)－1－(2－ナフチル)－2－オキソ－3－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]パーカーハイドロピリミジンを得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 4 5

実施例 3 5 に記載の (S)－N－(4－ニトロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンの代わりに (S)－N－(4－クロロフェニル)－N'－[1－フェニル－2－(1－ピロリジニル)エチル]－1, 3－プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、(S)－1－(4－クロロフェニル)－2－オキソ－3－[1－フェニル

- 2 - (1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン・フマル酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 4 6

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し, (S) - 1 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2-オキソ-3 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 4 7

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (3, 4-ジメトキシフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し, (S) - 1 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-3 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 4 8

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (4-フルオロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し, (S)

－1－(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロビリミジン・シウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 49

5 実施例 35 に記載の (S)-N-(4-ニトロフェニル)-N'-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S)-N-(4-メトキシフェニル)-N'-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]-1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例 35 と同様に処理し, (S)-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロビリミジン・シウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

10

#### 実施例 50

15 実施例 35 に記載の (S)-N-(4-ニトロフェニル)-N'-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S)-N-(4-ヨードフェニル)-N'-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例 35 と同様に処理し, (S)-1-(4-ヨードフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエイドロビリミジン・フマル酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

20

#### 実施例 51

25 実施例 35 に記載の (S)-N-(4-ニトロフェニル)-N'-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S)-N-(4-メチルチオフェニル)-N'-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]

– 1, 3 – プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、  
 (S) – 1 – (4 – メチルチオフェニル) – 2 – オキソ – 3 – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩・エタノール和物を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 5 実施例 5 2

実施例 3 5 に記載の (S) – N – (4 – ニトロフェニル) – N’ – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] – 1, 3 – プロパンジアミンの代わりに (S) – N – (4 – フェニルフェニル) – N’ – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] – 1, 10 3 – プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、(S) – 2 – オキソ – 1 – (4 – フェニルフェニル) – 3 – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 15 実施例 5 3

実施例 3 5 に記載の (S) – N – (4 – ニトロフェニル) – N’ – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] – 1, 3 – プロパンジアミンの代わりに (S) – N – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] – N’ – (4 – トリフルオロメチルフェニル) – 1, 20 3 – プロパンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、(S) – 2 – オキソ – 1 – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] – 3 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) パーハイドロピリミジン・フマル酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

## 25 実施例 5 4

実施例 3 5 に記載の (S) – N – (4 – ニトロフェニル) – N’ – [1 – フェニル – 2 – (1 – ピロリジニル) エチル] – 1, 3 – プロパンジアミンの代わりに (S) – N – (3, 4 – ジメチルフェ

ニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し, (S)-1-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエンジン・シウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性  
5 状は下表のとおりである。

#### 実施例55

実施例35に記載の (S)-N-(4-ニトロフェニル)-N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S)-N-(3, 4-メチレンジオ  
10 キシフェニル)-N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し, (S)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエンジンを得た。このものの化学構造式及び理化学  
15 的性状は下表のとおりである。

#### 実施例56

実施例35に記載の (S)-N-(4-ニトロフェニル)-N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S)-N-(4-ブロモフェニル)-N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し, (S)-1-(4-ブロモフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエンジン・フ  
20 マル酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表の  
25 とおりである。

#### 実施例57

実施例35に記載の (S)-N-(4-ニトロフェニル)-N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-

プロパンジアミンの代わりに (S) - N - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - N' - (4-プロピルフェニル) - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し、(S) - 2-オキソ- [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 3 - (4-プロピルフェニル) パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例58

実施例35に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに N - (4 - s e c - プチルフェニル) - N' - [(1S) - 1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し、1 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 2-オキソ-3 - [(1S) - 1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例59

実施例35に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S) - N - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - N' - (3, 4, 5-トリクロロフェニル) - 1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例35と同様に処理し (S) - 2-オキソ-1 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 3 - (3, 4, 5-トリクロロフェニル) パーハイドロピリミジン・シュウ酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例60

実施例35に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N'

– [1–フェニル–2–(1–ピロリジニル)エチル]–1, 3–プロパンジアミンの代わりに (S)–N–(3, 4–ジクロロフェニル)–N’–[1–(3–ニトロフェニル)–2–(1–ピロリジニル)エチル]–1, 3–プロパンジアミンを用いて実施例 35 と同様に処理し (S)–1–(3, 4–ジクロロフェニル)–3–5 [1–(3–ニトロフェニル)–2–(1–ピロリジニル)エチル]–2–オキソパーハイドロピリミジン・フマル酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

### 実施例 6 1

水素化リチウムアルミニウム 1. 4 g のテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液に –20 °C で (S)–N–(5–ベンゾフラニル)–1–オキソ–N’–[ $\alpha$ –(1–ピロリジニルカルボニル)ベンジル]–1, 3–プロパンジアミン 6. 9 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を濾去した後, 濾液をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 硫酸マグネシウムを濾去し, 濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 40 / 1) に付し, 粗製の (S)–N–(5–ベンゾフラニル)–1–オキソ–N’–[ $\alpha$ –(1–ピロリジニルベンジル)]–1, 3–プロパンジアミン 2. 1 g を淡黄色油状物として得た。このものはこのまま次の反応に用いた。

粗製の (S)–N–(5–ベンゾフラニル)–1–オキソ–N’–[ $\alpha$ –(1–ピロリジニル)ベンジル]–1, 3–プロパンジアミン 2. 1 g 及びトリエチルアミン 1. 6 ml のジクロロメタン 20 ml 溶液に氷冷下トリホスゲン 1. 28 g を加え, 室温で 2 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン 1. 6 ml を加えた後, 氷冷下トリホスゲン 1. 28 g を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホ

ルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝40/1）で精製することにより (S)-3-(5-ベンゾフラニル)-2,4-ジオキソ-1-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーアイドロ  
5 ピリミジン0.53gを無色結晶として得た。

このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

### 実施例6 2

(S)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N'-(1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル)-1,4-ブタンジアミン1.10g及びトリエチルアミン0.8m1のジクロロメタン15m1  
10 溶液に氷冷下トリホスゲン280mgを加え、室温で3時間攪拌した。再び氷冷下トリホスゲン280mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝40/1）で精製することにより (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーアイドロ-1,3-ジアゼピン1.19gを淡黄色油状物として得た。

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーアイドロ-1,3-ジアゼピン1.19gをエタノールに溶解し、フマル酸300mgを加えた後、減圧下濃縮して得られた結晶をエタノール-エーテルから再結晶して (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーアイドロ-1,3-ジアゼピン・フマル酸塩479mgを得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりで

ある。

実施例 6 3

実施例 3 5 に記載の (S) - N - (4-ニトロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] - 1, 3-プロパンジアミンの代わりに (S) - N - (3, 4-ジクロロフェニル) - N' - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] エチレンジアミンを用いて実施例 3 5 と同様に処理し、(S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-オキソ-3 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] イミダゾリジン・塩酸塩を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

実施例 6 4

(S) - 1 - (4-ニトロフェニル) - 2-オキソ-3 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン 5. 30 g を 50 ml のエタノール中、0. 80 g の 10% パラジウム炭素粉末存在下、室温、常圧にて接触還元した。パラジウム炭素粉末を濾過後、濾液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 19/1) にて精製することにより、(S) - 1 - (4-アミノフェニル) - 2-オキソ-3 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン 2. 77 g を黄色アモルファスとして得た。

(S) - 1 - (4-アミノフェニル) - 2-オキソ-3 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン 0. 64 g をエタノール 10 ml に溶解し、フマル酸 0. 20 g を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで結晶化させた後、アセトニトリル-エタノールから再結晶することにより (S) - 1 - (4-アミノフェニル) - 2-オキソ-3 - [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハイドロピリミジン・フマル酸塩 0. 41 g を黄色結晶として得た。このも

のの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

実施例 6 5

(S) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3 - [1 - (3-ニトロフェニル) - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] - 2 - オキソパーハイドロピリミジン 3. 25 g のメタノール 30 ml 溶液に塩化アンモニウム 3. 42 g の水 30 ml 溶液を加えた後、氷冷下亜鉛粉 4. 18 g を加え、氷冷下 3 時間攪拌後、室温で 2 時間攪拌した。

不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 10/1）で精製することにより (S) - 1 - [1 - (3-アミノフェニル) - 2 - (1-ヒロリジニル) エチル] - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 - オキソパーハイドロピリミジン 500 mg を淡黄色油状物として得た。

(S) - 1 - [1 - (3-アミノフェニル) - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 - オキソパーハイドロピリミジン 422 mg をメタノールに溶解し、シュウ酸 87 mg を加えた後、減圧下濃縮して置換得られた結晶をアセトニトリルから再結晶して (S) - 1 - [1 - (3-アミノフェニル) - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2 - オキソパーハイドロピリミジン・シュウ酸塩 263 mg を得た。

このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

実施例 6 6

(S) - 1 - (4-アミノフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1-ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン 1. 60 g を濃塩酸 3 ml に溶解させ氷-MeOH にて冷却下、

亜硝酸ナトリウム 0. 36 g の 8 ml 水溶液を 5 分で滴下した。-5 °C で 15 分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応液の pH を 8 に調整し、氷冷下、塩化第一銅 1. 02 g 及びシアン化カリウム 2. 28 g の水-酢酸エチル混合液中へ 15 分で滴下した。

さらに 15 分攪拌後、室温にて 2. 5 時間攪拌し、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 49/1）にて精製することにより、(S)-1-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエタノール 1. 41 g を赤色油状物として得た。

(S)-1-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエタノール 1. 41 g をエタノール 30 ml に溶解し、シュウ酸 0. 33 g を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル-ジエチルエーテルで結晶化させた後、アセトニトリルから再結晶することにより、(S)-1-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエタノール 0. 58 g を淡赤色結晶として得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 6 7

(S)-1-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-3-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]パーエタノール 0. 85 g のピリジン 8 ml 溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド 0. 2 ml を加え、1. 7 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、クロロホルム 30 ml 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加え激しく攪拌した。有機層を分離した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減

圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール = 49 : 1）にて精製することにより、(S) - 1 - 4 - メタンスルホンアミドフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン 0.83 g を黄色油状物として得た。

5 (S) - 1 - (4 - メタンスルホンアミドフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン 0.83 g をエタノール 15 ml に溶解し、フマル酸 0.22 g を加えた。析出結晶を濾取し、エタノール - 水から再結晶することにより (S) - 1 - (4 - メタンスルホンアミドフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン・フマル酸塩 0.51 g を淡黄色結晶として得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

#### 実施例 6 8

15 実施例 6 7 に記載のメタンスルホニルクロリドの代わりにアセチルクロリドを用いて実施例 6 7 と同様に処理して (S) - 1 - (4 - アセトアミドフェニル) - 2 - オキソ - 3 - [1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] パーハイドロピリミジン・塩酸塩、水和物を得た。このものの化学構造式及び理化学的性状は下表のとおりである。

表 1

5  
10  
15  
20  
25

実施例 No	構 造 式	理 化 学 的 性 状																		
1		<p>mp : 195 - 199 °C (分解) (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 374, 376 (M<sup>+</sup> + 1)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1488, 1328</p> <p>Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N, SCl<sub>2</sub> + L<sub>2</sub>T)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>58.53</td> <td>6.14</td> <td>10.24</td> <td>7.81</td> <td>17.28</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>58.28</td> <td>6.19</td> <td>10.03</td> <td>7.64</td> <td>17.28</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	58.53	6.14	10.24	7.81	17.28	実験値 (%)	58.28	6.19	10.03	7.64	17.28
	C	H	N	S	Cl															
理論値 (%)	58.53	6.14	10.24	7.81	17.28															
実験値 (%)	58.28	6.19	10.03	7.64	17.28															
2		<p>mp : 200 - 202 °C (分解) (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 374, 376 (M<sup>+</sup> + 1)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1510, 1330</p> <p>Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N, SCl<sub>2</sub> + L<sub>2</sub>T)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>58.53</td> <td>6.14</td> <td>10.24</td> <td>7.81</td> <td>17.28</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>58.42</td> <td>6.10</td> <td>10.11</td> <td>7.90</td> <td>17.35</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	58.53	6.14	10.24	7.81	17.28	実験値 (%)	58.42	6.10	10.11	7.90	17.35
	C	H	N	S	Cl															
理論値 (%)	58.53	6.14	10.24	7.81	17.28															
実験値 (%)	58.42	6.10	10.11	7.90	17.35															
3		<p>mp : 190 - 192 °C (分解) (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 354 (M<sup>+</sup> + 1)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1522, 1370, 1338</p> <p>Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N, SCl + 0.1H<sub>2</sub>O + L<sub>2</sub>T)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>64.38</td> <td>7.25</td> <td>10.73</td> <td>8.18</td> <td>9.05</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>64.28</td> <td>7.04</td> <td>10.62</td> <td>8.12</td> <td>9.27</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	64.38	7.25	10.73	8.18	9.05	実験値 (%)	64.28	7.04	10.62	8.12	9.27
	C	H	N	S	Cl															
理論値 (%)	64.38	7.25	10.73	8.18	9.05															
実験値 (%)	64.28	7.04	10.62	8.12	9.27															

表 2

5  
10  
15  
20  
25

実施例 No.	構 造 式	理化性的性状					
		C	H	N	S	Br	Cl
4		理論値 (%) 実験値 (%)	52.81 52.64	5.54 5.56	9.24 9.14	7.05 6.97	17.57 17.76
5		理論値 (%) 実験値 (%)	58.68 58.45	5.91 6.18	10.26 10.18	7.83 7.70	17.32 17.28
6		理論値 (%) 実験値 (%)	62.13 62.00	6.95 6.92	10.35 10.34	7.90 7.95	8.73 8.81
7		理論値 (%) 実験値 (%)	57.06 56.98	5.99 5.99	13.31 13.26	7.62 7.61	8.42 8.44

mp : 189 - 203 °C (分解) (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 418, 420 (M<sup>+</sup> + 1)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1608, 1490, 1372, 1326  
Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>SB-Cl + L<sub>2</sub>T<sub>2</sub>)mp : 209 - 211 °C (分解) (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 374, 376 (M<sup>+</sup> + 1)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1610, 1328  
Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>SCl + L<sub>2</sub>T<sub>2</sub>)mp : 189 - 202 °C (分解) (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 370 (M<sup>+</sup> + 1)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1518, 1336, 1240  
Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OSCl + L<sub>2</sub>T<sub>2</sub>)mp : 204 - 206 °C (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 385 (M<sup>+</sup> + 1)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1510, 1344, 1312  
Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl + L<sub>2</sub>T<sub>2</sub>)

57  
5810  
15  
20  
25

実施例 No	構 造 式	理 化 学 的 性 状																					
8		<p>mp : 212 - 215°C (分解) (H<sub>2</sub>O - EtOH), MS (FAB) : 380 (M<sup>+</sup>+1)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1604, 1330</p> <p>Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>SCl + L<sup>+</sup>)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>67.86</td> <td>6.62</td> <td>9.86</td> <td>7.53</td> <td>8.32</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>67.47</td> <td>6.56</td> <td>9.72</td> <td>7.51</td> <td>8.46</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	67.86	6.62	9.86	7.53	8.32	実験値 (%)	67.47	6.56	9.72	7.51	8.46			
	C	H	N	S	Cl																		
理論値 (%)	67.86	6.62	9.86	7.53	8.32																		
実験値 (%)	67.47	6.56	9.72	7.51	8.46																		
9		<p>mp : 198 - 199°C (分解) (EtOH), MS (FAB) : 358 (M<sup>+</sup>+1)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1614, 1338</p> <p>Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>SClF + L<sup>+</sup>)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> <th>F</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>60.98</td> <td>6.40</td> <td>10.67</td> <td>8.14</td> <td>9.00</td> <td>4.82</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>60.74</td> <td>6.49</td> <td>10.51</td> <td>8.15</td> <td>9.19</td> <td>4.61</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	S	Cl	F	理論値 (%)	60.98	6.40	10.67	8.14	9.00	4.82	実験値 (%)	60.74	6.49	10.51	8.15	9.19	4.61
	C	H	N	S	Cl	F																	
理論値 (%)	60.98	6.40	10.67	8.14	9.00	4.82																	
実験値 (%)	60.74	6.49	10.51	8.15	9.19	4.61																	
10		<p>沸點 : 210°C(L<sup>+</sup>) (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 340 (M<sup>+</sup>+1)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1614, 1334</p> <p>Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>SCl + L<sup>+</sup>)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>63.89</td> <td>6.97</td> <td>11.18</td> <td>8.53</td> <td>9.43</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>63.71</td> <td>6.93</td> <td>11.01</td> <td>8.59</td> <td>9.57</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	63.89	6.97	11.18	8.53	9.43	実験値 (%)	63.71	6.93	11.01	8.59	9.57			
	C	H	N	S	Cl																		
理論値 (%)	63.89	6.97	11.18	8.53	9.43																		
実験値 (%)	63.71	6.93	11.01	8.59	9.57																		
11		<p>mp : 185 - 187°C (分解) (EtOH), MS (FAB) : 368 (M<sup>+</sup>+1)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1616, 1340</p> <p>Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>SCl + L<sup>+</sup>)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>65.40</td> <td>7.48</td> <td>10.40</td> <td>7.94</td> <td>8.78</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>65.20</td> <td>7.50</td> <td>10.25</td> <td>7.91</td> <td>8.95</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	S	Cl	理論値 (%)	65.40	7.48	10.40	7.94	8.78	実験値 (%)	65.20	7.50	10.25	7.91	8.95			
	C	H	N	S	Cl																		
理論値 (%)	65.40	7.48	10.40	7.94	8.78																		
実験値 (%)	65.20	7.50	10.25	7.91	8.95																		

表 4

表 5

表 6

実施例 No.	構 造 式	理化學的性状					
		IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	mp: 153 - 154°C (EtOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 396 (M <sup>+</sup> + 1)	Anal. (C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S と L <sup>-</sup> )			
20		理論値 (%) 実験値 (%)	65.73 65.48	7.29 7.32	8.21 8.13	6.27 6.29	C1
21	 • HCl	理論値 (%) 実験値 (%)	66.72 66.57	7.93 7.90	9.73 9.67	7.42 7.33	8.21 8.05
22		理論値 (%) 実験値 (%)	59.52 59.77	6.53 6.49	8.01 7.84	6.11 6.06	S
23	 • HCl	理論値 (%) 実験値 (%)	59.28 59.19	6.92 6.91	9.02 8.91	6.88 6.67	C1

表 7

10 15 20 25

実施例 No	構 造 式	理 化 学 的 性 状					
		C	H	N	S	Cl	
24		理論値 (%) 実験値 (%)	54.00 53.93	5.44 5.39	9.45 9.41	7.21 7.18	23.91 24.03
25		理論値 (%) 実験値 (%)	62.90 62.79	6.28 6.25	13.97 13.95	8.00 7.92	8.84 8.88
26		理論値 (%) 実験値 (%)	85.73 86.54	7.29 7.25	8.21 8.16	6.27 6.21	
27		理論値 (%) 実験値 (%)	63.52 63.41	6.30 6.29	10.10 10.00	7.71 7.70	8.52 8.66

表 8

5  
10  
15  
20  
25

実施例 No.	構造式	理化性的性状					
		C	H	N	S	C1	
28		理論値 (%) 63.22 実験値 (%) 63.15	6.75 6.81	10.05 10.02	7.67 7.52	8.48 8.34	
29		理論値 (%) 63.52 実験値 (%) 63.41	6.30 6.26	10.10 10.13	7.71 7.77	8.52 8.53	
30		理論値 (%) 69.88 実験値 (%) 69.97	6.52 6.56	9.05 8.95	6.91 6.89	7.64 7.64	

mp : 203 - 206 °C (分解) (MeOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 382 (M<sup>+</sup> + 1)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1496, 1340, 1228  
Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OSCl) C L T

mp : 224 - 225 °C (MeOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 380 (M<sup>+</sup> + 1)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1506, 1332  
Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OSCl) C L T

mp : 208 - 209 °C (分解) (EtOH - H<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 428 (M<sup>+</sup> + 1)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1458, 1308  
Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>SCl) C L T

## 表 9

10  
15  
20  
25

実施例 No.	構造式	理化的性状				
		理論値(%)	C	H	N	
31		理論値(%) 実験値(%)	56.70 56.77	5.36 5.28	8.27 8.18	13.95 14.05
32		理論値(%) 実験値(%)	58.43 58.24	5.47 5.53	7.88 7.80	13.27 13.30
33		理論値(%) 実験値(%)	1626, 1498, 1210 1626, 1498, 1212	7.4.01 7.4.10	6.99 6.94	10.79 10.77
34		理論値(%) 実験値(%)	66.52 66.31	6.18 6.07	8.31 8.30	

表 10

10  
15  
20  
25

実施例 No	構 造 式	理化性的性状					
		C	H	N	C	H	N
35		理論値 (%) 実験値 (%)	59.50 59.43	5.82 5.85	11.56 11.43		
36		理論値 (%) 実験値 (%)	64.91 64.79	7.23 7.07	8.73 9.00		
37		理論値 (%) 実験値 (%)	65.43 65.27	6.94 6.78	9.16 9.12		
38		理論値 (%) 実験値 (%)	57.53 57.46	6.62 6.61	7.45 7.40	S 5.69 5.96	

表 1 1

5  
10  
15  
20  
25

実施例 No.	構造式	理化性的性状					
		C	H	N	S	F	
39		理論値 (%) 実験値 (%)	55.85 55.79	6.43 6.34	7.25 7.28	6.53 6.64	
40		理論値 (%) 実験値 (%)	58.41 58.39	5.31 5.25	8.52 8.52	11.55 11.55	
41		理論値 (%) 実験値 (%)	84.23 84.05	6.35 6.31	8.03 8.01		
42		アモルファス IR (KBr) cm⁻¹: 1638, 1492, 1440 Anal. (C₂₄H₂₄N₂O₂ · 0.45H₂O · 2L₂C)					

表 1 2

10  
15  
20  
25

実施例 No.	構造式	理化性的性状					
		C	H	N	C	H	N
43		理論値 (%) 実験値 (%)	59.50 59.49	5.82 5.80	11.56 11.53	mp : 165 - 168 °C (EtOH), MS (FAB) : 395 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1644, 1530, 1488, 1210 Anal. (C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )	と L <sup>TC</sup>
44		理論値 (%) 実験値 (%)	78.16 78.01	7.32 7.32	10.52 10.48	mp : 134 - 135 °C (i - Pr <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 400 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1626, 1492, 1444, 1312, 1210 Anal. (C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )	と L <sup>TC</sup>
45		理論値 (%) 実験値 (%)	61.90 61.72	6.09 6.08	8.33 8.26	mp : 105 - 108 °C (EtOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 384 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1634, 1496 Anal. (C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl)	と L <sup>TC</sup>
46		理論値 (%) 実験値 (%)	60.62 60.62	5.72 5.72	8.84 8.83	mp : 188 - 190 °C (EtOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 386 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1638, 1490, 1210 Anal. (C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> )	と L <sup>TC</sup>

表 1 3

10      15      20      25

実施例 No	構造式	理化学的性状					
		C	H	N	F	C	H
47		mp: 151 - 153°C (CH <sub>3</sub> CN - Acet) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1630, 1496, 1212 Anal. (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> · 0.25 H <sub>2</sub> O) 计算 理論 (%) 61.95 6.70 8.34 実験 (%) 61.80 6.58 8.41	C	H	N		
48		mp: 192 - 193°C (EtOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 368 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1638, 1490, 1210 Anal. (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> F) 计算 理論 (%) 63.01 6.17 9.18 4.15 実験 (%) 63.01 6.19 9.15 4.14	C	H	N	F	
49		mp: 145 - 147°C (EtOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 380 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1634, 1496, 1210 Anal. (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> · 0.25 H <sub>2</sub> O) 计算 理論 (%) 63.34 6.70 8.86 実験 (%) 63.18 6.58 8.70	C	H	N		
50		mp: 103 - 112°C (EtOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 476 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1632, 1490, 1210 Anal. (C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> I · 0.25 H <sub>2</sub> O) 计算 理論 (%) 52.40 5.16 7.05 21.29 実験 (%) 52.39 5.13 6.92 21.23	C	H	N	I	

表 1 4

表 15

5  
10  
15  
20  
25

典例 No.	構造式	理化 性状										
55		<p>mp: 152 - 154 °C (AcOEt), MS (FAB) : 394 (M<sup>+</sup>+1)            IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1628, 1488, 1208            Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 2 LT)            C H N</p> <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>70.21</td> <td>6.92</td> <td>10.68</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>70.18</td> <td>6.91</td> <td>10.61</td> </tr> </table>	理論値 (%)	70.21	6.92	10.68	実験値 (%)	70.18	6.91	10.61		
理論値 (%)	70.21	6.92	10.68									
実験値 (%)	70.18	6.91	10.61									
56		<p>mp: 163 - 165 °C (CH<sub>3</sub>CN - EtOH), MS (FAB) : 428, 430 (M<sup>+</sup>+1)            IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1644, 1480, 1210            Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Br · LT)            C H N Br</p> <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>57.36</td> <td>6.66</td> <td>7.72</td> <td>14.68</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>57.28</td> <td>5.46</td> <td>7.61</td> <td>14.75</td> </tr> </table>	理論値 (%)	57.36	6.66	7.72	14.68	実験値 (%)	57.28	5.46	7.61	14.75
理論値 (%)	57.36	6.66	7.72	14.68								
実験値 (%)	57.28	5.46	7.61	14.75								
57		<p>mp: 98 - 102 °C (EtOH - Et<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 392 (M<sup>+</sup>+1)            IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1640, 1516, 1442, 1210            Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · LT)            C H N</p> <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>66.10</td> <td>7.40</td> <td>8.57</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>65.94</td> <td>7.30</td> <td>8.60</td> </tr> </table>	理論値 (%)	66.10	7.40	8.57	実験値 (%)	65.94	7.30	8.60		
理論値 (%)	66.10	7.40	8.57									
実験値 (%)	65.94	7.30	8.60									
58		<p>mp: 146 - 148 °C (1 - PrOH - i - Pr<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 406 (M<sup>+</sup>+1)            IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1644, 1490, 1440, 1208            Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O · LT)            C H N</p> <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>67.25</td> <td>7.56</td> <td>8.40</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>67.20</td> <td>7.68</td> <td>8.12</td> </tr> </table>	理論値 (%)	67.25	7.56	8.40	実験値 (%)	67.20	7.68	8.12		
理論値 (%)	67.25	7.56	8.40									
実験値 (%)	67.20	7.68	8.12									

表 1 6

5  
10  
15  
20  
25

実施例 No	構 造 式	理化性的性状					
		C	H	N	C1	C	H
59		mp : 169 - 170 °C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), MS (FAB) : 452, 464 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1652, 1442, 1208 Anal. (C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ) & L/T	理論値 (%) 実験値 (%)	53.10 52.94	4.83 4.86	7.74 7.90	19.59 19.35
60		mp : 184 - 187 °C (EtOH), MS (FAB) : 463, 465 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1638, 1534, 1478, 1354, 1212 Anal. (C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ) & L/T	理論値 (%) 実験値 (%)	53.89 53.73	4.87 4.76	9.67 9.68	12.24 12.34
61		mp : 187 - 189 °C (1-PrOH - Et <sub>2</sub> O), MS (EI) : 403 (M <sup>+</sup> ) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1724, 1672 Anal. (C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ) & L/T	理論値 (%) 実験値 (%)	71.44 71.43	6.25 6.30	10.41 10.32	
62		mp : 130 - 132 °C (EtOH - Et <sub>2</sub> O), MS (FAB) : 432, 434 (M <sup>+</sup> + 1) IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1644, 1474 Anal. (C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ) & L/T	理論値 (%) 実験値 (%)	59.13 59.00	5.70 5.72	7.66 7.65	12.93 13.06

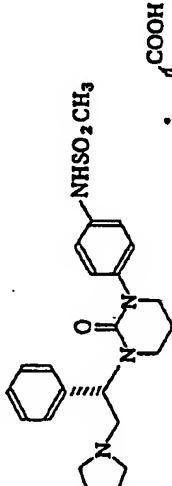
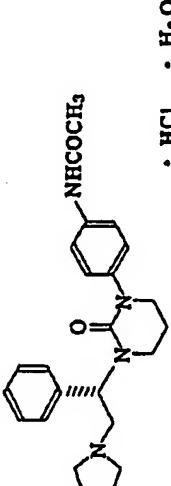
表 17

10  
15  
20  
25

実施例 No.	構造式	理化學的性状					
		C	H	N	Cl	C	H
63		理論値 (96) 実験値 (96)	56.76 56.88	5.53 5.41	9.46 9.48	23.93 23.72	
64		理論値 (96) 実験値 (96)	64.38 64.41	6.75 6.87	11.66 11.64		
65		理論値 (96) 実験値 (96)	54.14 54.33	5.49 5.33	10.52 10.65	13.32 13.46	
66		理論値 (96) 実験値 (96)	64.27 64.26	6.11 6.06	11.99 11.98		

表 18

10  
15  
20  
25

実施例 No.	構 造 式	理 化 学 的 性 状					
		理論値 (%)	C	H	N	S	Cl
67		理論値 (96)	57.13	6.21	9.87	5.65	
		実験値 (96)	56.98	6.37	9.77	5.64	
68		理論値 (96)	62.53	7.22	12.15	7.69	Cl
		実験値 (96)	62.45	7.17	12.32	7.86	

mp : 165 - 167 °C (EtOH - H<sub>2</sub>O), MS (FAB) : 443 (M<sup>+</sup> + 1)  
 IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1594, 1498, 1332, 1152  
 Anal. (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>O として)

mp : 220 - 223 °C (分解) (CH<sub>3</sub>CN - EtOH), MS (FAB) : 407 (M<sup>+</sup> + 1)  
 IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1630, 1494, 1212  
 Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl · H<sub>2</sub>O として)

## 処方例

つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

## (1) 錠剤

実施例 13 の化合物 5. 0 mg

(以下化合物 A と表示する)

5	乳糖	106. 4 mg
	コーンスター	43. 0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5. 0 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0. 6 mg</u>
160. 0 mg / 錠		

10 化合物 A 5. 0 g, 乳糖 106. 4 g 及びコーンスター 43 g を均一に混合し、それにヒドロキシプロピルセルロース 10% 水溶液 43 ml を加え、造粒機を用いて造粒する。造粒した顆粒にステアリン酸マグネシウム 0. 6 g を加え、錠 160 mg に打錠する (1000錠)。

15

実施例 32 の化合物 1. 0 mg

(以下化合物 B と表示する)

20	乳糖	106. 4 mg
	コーンスター	48. 0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4. 0 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0. 6 mg</u>
160. 0 mg / 錠		

25 化合物 B 1. 0 g, 乳糖 106. 4 g 及びコーンスター 48 g を均一に混合し、それにヒドロキシプロピルセルロース 10% 水溶液 40 ml を加え、造粒機を用いて造粒する。造粒した顆粒にステアリン酸マグネシウム 0. 6 g を加え、錠 160 mg に打錠する (1000錠)。

## (2) 散剤

化合物A	5. 0 mg
マンニット	770. 0 mg
コーンスター <sup>チ</sup>	195. 0 mg
<u>ポリビニルピロリドン</u>	<u>30. 0 mg</u>
5	1000. 0 mg

化合物A 5. 0 g, マンニット 770 g 及びコーンスター<sup>チ</sup> 195. 0 g を均一に混合し, 10% ポリビニルピロリドン水溶液 300 ml を加え, 造粒機で造粒し, 散剤とする (1 kg)。

10	化合物B	1. 0 mg
	マンニット	770. 0 mg
	コーンスター <sup>チ</sup>	191. 1 mg
	<u>ポリビニルピロリドン</u>	<u>30. 0 mg</u>
		1000. 0 mg

15 化合物B 1. 0 g, マンニット 770 g 及びコーンスター<sup>チ</sup> 191. 0 g を均一に混合し, 10% ポリビニルピロリドン水溶液 300 ml を加え, 造粒機で造粒し, 散剤とする (1 kg)。

## (3) カプセル剤

20	化合物A	5. 0 mg
	コーンスター <sup>チ</sup>	195. 0 mg
	<u>ステアリン酸カルシウム</u>	<u>1. 0 mg</u>
		200. 0 mg

25 化合物A 5. 0 g, コーンスター<sup>チ</sup> 195. 0 g, ステアリン酸カルシウム 1 g を均一に混合し, 3号カプセルに 200 mg 宛充填し, カプセル剤とする (1000 カプセル)。

化合物B	1. 0 mg
コーンスターチ	191. 0 mg
<u>ステアリン酸カルシウム</u>	<u>1. 0 mg</u>
	200. 0 mg

化合物B 1. 0 g, コーンスターチ 191. 0 g, ステアリ  
5 酸カルシウム 1 g を均一に混合し, 3号カプセルに 200 mg  
宛充填し, カプセル剤とする (1000カプセル)。

(4) 静注用注射剤

化合物A	0. 2 mg
塩化ナトリウム	9 mg
注射用蒸留水を加えて	1. 0 ml

化合物A 200 mg, 塩化ナトリウム 9 g を注射用蒸留水に  
溶解し, 1000 ml に調整する。この溶液を濾過後アンプル  
に 1 ml 宛充填し, 注射剤とする。この際窒素ガスでアンプル  
15 の空間部を置換する。

次いでアンプルをオートクレーブで加熱滅菌する (1000 ア  
ンプル)。

(4) 静注用注射剤

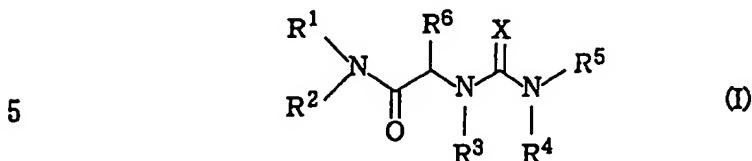
化合物B	0. 2 mg
塩化ナトリウム	9 mg
注射用蒸留水を加えて	1. 0 ml

化合物B 200 mg, 塩化ナトリウム 9 g を注射用蒸留水に  
溶解し, 1000 ml に調整する。この溶液を濾過後アンプル  
25 に 1 ml 宛充填し, 注射剤とする。この際窒素ガスでアンプル  
の空間部を置換する。

次いでアンプルをオートクレーブで加熱滅菌する (1000 ア  
ンプル)。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される新規ウレア誘導体又はその塩



(式中の基は以下の基を意味する。

$\text{R}^1, \text{R}^2$  : 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル

10 基, シクロアルキル基, 又は  $\text{R}^1$  を  $\text{R}^2$  は一体となり窒  
素原子と共に環を形成しうる基

$\text{R}^3, \text{R}^4$  : 水素原子, 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級

アルキレン基, シクロアルキル基, 又は,  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  は  
一体となって低級アルキレン基, 低級アルケニレン基

又は式  $\begin{array}{c} \text{X}_1 \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\end{array}$  で示される基 (式中,  $\text{X}_1$

15

は酸素原子又は硫黄原子を,  $n$  は 1 乃至 5 の整数を意  
味する。)

$\text{R}^5$  : 置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていれ  
もよいベンゼン環と縮合している酸素原子及び/又は

20 硫黄原子を 1 乃至 2 個含有する複素環基

$\text{R}^6$  : 置換されていれもよいフェニル基

$\text{X}$  : 酸素原子又は硫黄原子

但し,  $\text{X}$  が酸素原子のとき,  $\text{R}_3, \text{R}_4$  は一体となって置換基を有  
してもよい低級アルキル基, 低級アルケニレン基又は式

25  $\begin{array}{c} \text{X}_1 \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\end{array}$  で示される基を意味する。)

2. Xが酸素原子であり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が一体となり低級アルキレン基、  
低級アルケニレン基、又は式  $\begin{array}{c} X_1 \\ || \\ -C-(CH_2)_n-\end{array}$  で示される

基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩

3. Xが硫黄原子である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩

5 4. R<sup>5</sup>の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級  
アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、  
低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アル  
キルスルホニル基、低級アルキルスルフィニルオキシ基、低級  
アルキルスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホンアミド基、  
10 ニトロ基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級  
アシルアミド基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、  
アリール基、アラルキル基、カルバモイル基、スルホニル基、  
低級アルカノイル基、低級アシルメチルアミノ基、モノー若し  
くはジーアルキル置換アミノ基、モノー若しくはジーアルキ  
15 ル置換アミノカルボニル基、モノー若しくはジーアルキル置換  
アミノスルホニル基である請求の範囲第1項記載の化合物又は  
その塩

5. R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が低級アルキル基又は両者が一体となり窒素原子と共に  
20 鮫和单環式含窒素複素環を形成する基であり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が水素  
原子、低級アルキル基、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は一体となり低級アルキレン基  
又は式  $\begin{array}{c} X_1 \\ || \\ -C-(CH_2)_n-\end{array}$  で示される基であり、R<sup>5</sup>がハロ

25 ゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アル  
コキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、  
低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、  
低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、ニトロ  
基、アミノ基、シアノ基、アリール基で置換されていてもよい  
炭素環式基又はベンゼン環と縮合している酸素原子を1乃至2

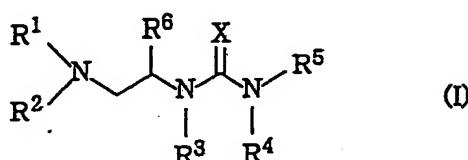
個含有する複素環基,  $R^6$ がニトロ基又はアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩

6.  $R^1$ ,  $R^2$ が一体となり窒素原子と共に環を形成する基であり,  $R^3$ ,  $R^4$ が同一又は異なりて水素原子, 低級アルキル基又は一体とな  
5  
って置換基を有していてもよい低級アルキレン基であり,  $R^5$ が, 低級アルキル基, ハロゲン原子, トリフルオロメチル基で置換されたフェニル基又は3, 4-メチレンジオキシフェニル基であり,  $R^6$ がフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩
- 10 7.  $R^1$ ,  $R^2$ が一体となり窒素原子と共にピロリジニル基であり,  $R^3$ ,  $R^4$ が一体となりトリメチレン基であり,  $R^5$ がハロゲン原子又は, トリフルオロメチル基で置換されたフェニル基であり,  $R^6$ がフェニル基である請求の範囲第2項記載の化合物又はその塩
- 15 8.  $R^1$ ,  $R^2$ が一体となり窒素原子と共にピロリジニル基であり,  $R^3$ ,  $R^4$ が異なりて水素原子又は低級アルキル基であり,  $R^5$ が低級アルキル基で置換されたフェニル基又は1, 3-メチレンジオキシフェニル基であり,  $R^6$ がフェニル基である請求の範囲第3項記載の化合物又はその塩
- 20 9. (S)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-3-  
- [1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] パーハ  
イドロピリミジン又はその塩
10. (S)-2-オキソ-1-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) パーヒドロピリミジン又はその塩
- 25 11. (S)-1-メチル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1-[1-フェニル-2-(1-ピロジニル)エチル] チオ尿  
素又はその塩

12. 1 - (4 - sec - プチルフェニル) - 3 - メチル - 3 - [ (1 S) - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) エチル] チオ尿素又はその塩

13. 下記一般式 (I) で示される新規ウレア誘導体又はその塩を製造する方法において

5



(式中の基は以下の基を意味する。

10  $\text{R}^1, \text{R}^2$  : 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基, シクロアルキル基, 又は  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  は一体となり窒素原子と共に環を形成しうる基。

15  $\text{R}^3, \text{R}^4$  : 水素原子, 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基, シクロアルキル基, 又は  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  は一体となって置換基を有していてもよい低級アルキレン基, 低級アルケニレン基又は式  $\begin{array}{c} \text{X}_1 \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\end{array}$

で示される基 (式中,  $\text{X}_1$  は酸素原子又は硫黄原子を,  $n$  は 1 乃至 5 の整数を意味する。)

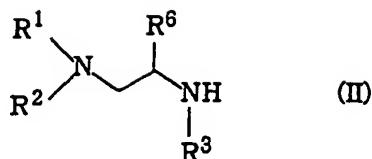
20  $\text{R}^5$  : 置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよいベンゼン環と縮合している酸素原子及び/又は硫黄原子を 1 乃至 2 個有する複素環基

$\text{R}^6$  : 置換されていてもよいフェニル基

$\text{X}$  : 酸素原子又は硫黄原子

25 但し,  $\text{X}$  が酸素原子のとき,  $\text{R}^3, \text{R}^4$  は, 一体となって置換基を有していてもよい低級アルキレン基, 低級アルケニレン基又は式  $\begin{array}{c} \text{X}_1 \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\end{array}$  で示される基を意味する。)

### 1) 一般式 (II)



5 で示されるアミン化合物と、一般式 (III)



で示される化合物とを反応させるか

2) 一般式 (II) で示されるアミン化合物と、一般式 (IV)



## 10 で示される化合物及び一般式 (V)



(式中、Yはハロゲン原子を意味する。)で示される化合物を反応させるか

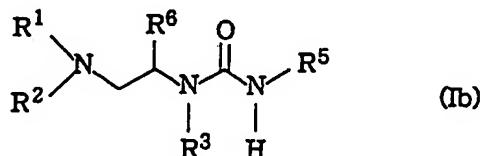
3) 一般式(II)で示されるアミン化合物と一般式(IV)で示される化  
合物及び一般式(VI)



で示される二酸化炭素若しくは二硫化炭素とを反応させるか

4) 一般式 (I) で示される化合物のうち、下記一般式 (Ib) で示される化合物

20

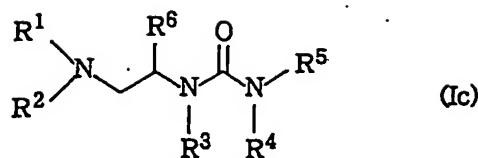


については、一般式(II)で示されるアミン化合物と、一般式(VII)

25 **R<sup>5</sup>—NHCOOR<sup>7</sup>** (VII)

で示されるアミノギ酸エステルとを反応させるか。

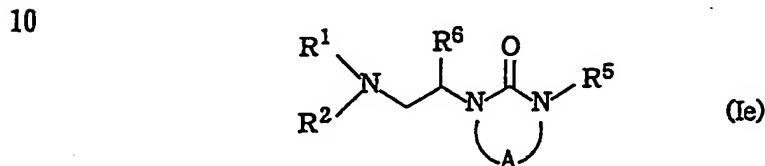
5) 一般式 (I) で示される化合物のうち、下記一般式 (Ic) で示される化合物



については、一般式 (Ib) で示される化合物と、一般式 (VIII)  
5  $\text{R}^4 - \text{Z}$  (VIII)

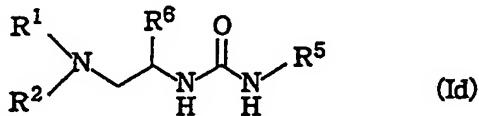
(式中、Z はハロゲン原子又はスルホニル基を意味する。)  
で示される化合物を反応させるか、

6) 一般式 (I) で示される化合物のうち、下記一般式 (Ie) で示  
される化合物



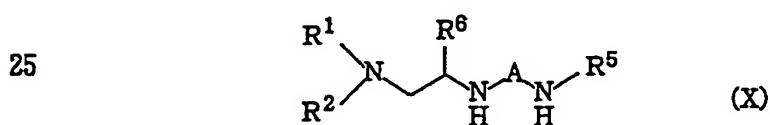
15 (式中、A は炭素数 2 乃至 6 個のアルキレン基又はアルケニレン基を意味する。)

については、一般式 (Id)



20 で示される化合物と、一般式 (IX)  
 $\text{Z} - \text{A} - \text{Z}$  (IX)

で示される化合物を反応させるか、一般式 (X)



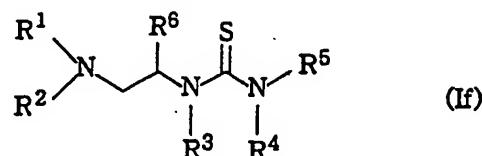
で示される化合物と、一般式 (XI)

C X Y<sub>2</sub> (XI)

で示されるハライド又はカルボニルジイミダゾールを反応させるか,

7) 一般式 (I) で示される化合物のうち, 下記一般式 (If) で示される化合物

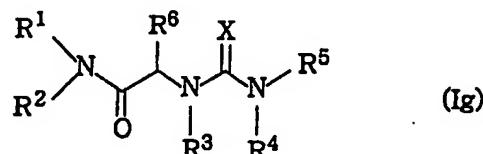
5



については, 前記一般式 (Ic) で示される化合物に五硫化リン  
10 又は Lawesson's 試薬を反応させるか,

8) 一般式 (Ig)

15



で示される化合物を還元することからなる方法。

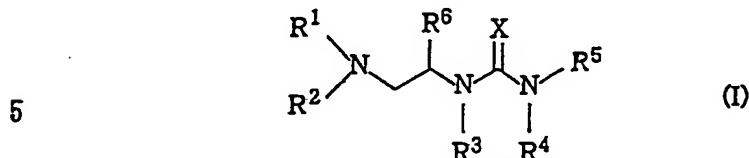
14. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩及び製薬上許容される担体とからなる医薬組成物
15. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする  $\kappa$  - レセプター賦活活性剤
16. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする中枢性鎮痛剤

25

### 補正された請求の範囲

[1992年11月23日(23.11.92)国際事務局受理;出願当初の請求の範囲1は補正された;他の請求の範囲は変更なし。(1頁)]

## 1. 下記一般式 (I) で示される新規ウレア誘導体又はその塩



(式中の基は以下の基を意味する。)

$R^1$ ,  $R^2$ : 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基, シクロアルキル基, 又は $R^1$ を $R^2$ は一体となり窒素原子と共に環を形成しうる基

10

$R^3$ ,  $R^4$ : 水素原子, 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級  
アルキレン基, シクロアルキル基, 又は,  $R^3$ と $R^4$ は  
一体となって低級アルキレン基, 低級アルケニレン基  
又は式  $\begin{array}{c} X_1 \\ || \\ -C-(CH_2)_n-\end{array}$  で示される基 (式中,  $X_1$ ,

15

は酸素原子又は硫黄原子を、 $n$  は 1 乃至 5 の整数を意味する。)

20

R<sup>5</sup>：置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていれ  
てもよいベンゼン環と縮合している酸素原子及び／又は  
硫黄原子を1乃至2個含有する複素環基

R<sup>6</sup>：置換されていなければよいフェニル基

X: 酸素原子又は硫黄原子

但し、Xが酸素原子のとき、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は一体となって置換基を有してもよい低級アルキル基、低級アルケニレン基又は式

25

$\text{---C}(\text{---X}_1\text{---})\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$  で示される基を意味する。)

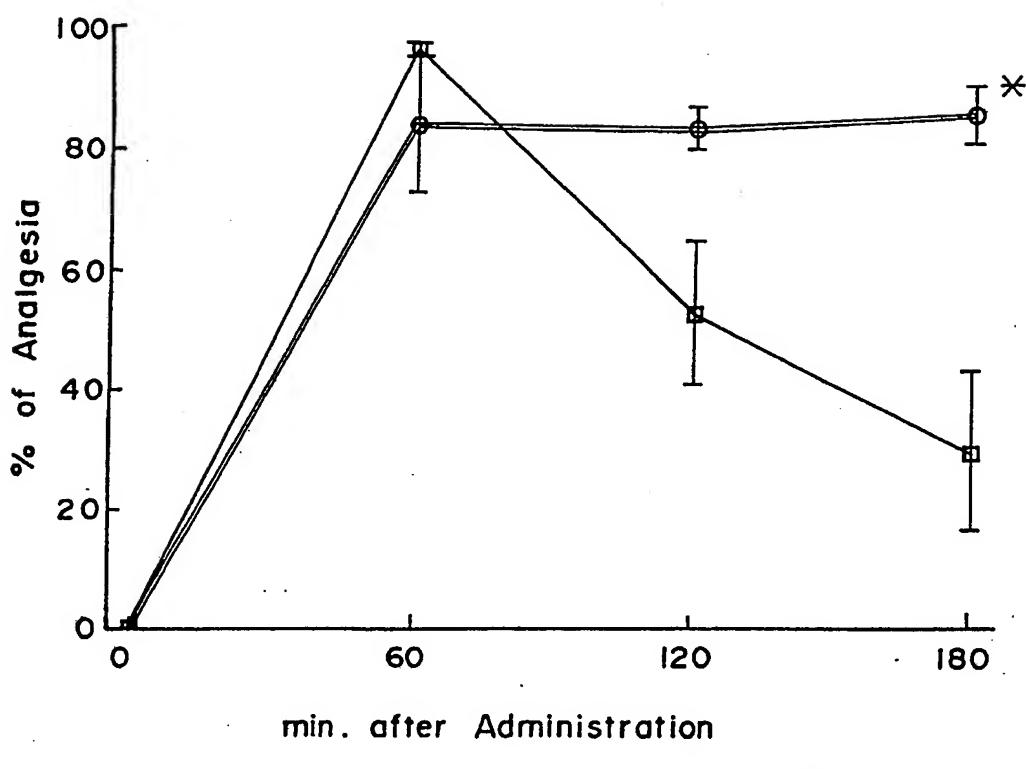
## 第19条に基づく説明書

請求の範囲第1項の一般式(I)においてカルボニル基が単なる誤記であることは、本願明細書及び請求の範囲から明らかであり、国際出願の出願時における開示の範囲を超えるものではない。

従って本補正書においては、この誤記を訂正するとともに国際調査報告において引用された用例とは構造上及び効果において顕著に相違していることを明確にした。

1/1

## 図 1

mean  $\pm$  SE

N = 6-9

\* P &lt; 0.01

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00993

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) \*

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. 5

C07C335/14, 335/16, 335/18, 335/20, 335/22, C07D233/32, 233/42, 239/36, 239/40, 243/04, 295/18, 403/06, A61K31/17,

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07C335/14-22, C07D233/32-38, 233/42, 239/36, 239/40, 243/04, 295/18, 403/06, A61K31/17, 31/415, 31/505, 31/55

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT \*

Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>10</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	WO, A2, 91/00725 (ABBOTT LABORATORIES), January 24, 1991 (24. 01. 91), & EP, A1, 480969	1, 3-6, 8, 14
A	JP, A, 61-218518 (ICI. Americas, Inc.), September 29, 1986 (29. 09. 86), & US, A, 4910190 & US, A, 5055450 & EP, A2, 189305	1-16

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier document but published on or after the International filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“S” document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

October 13, 1992 (13. 10. 92)

Date of Mailing of this International Search Report

November 2, 1992 (02. 11. 92)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

## 国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 92/ 00993

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C 07C 335/14, 335/16, 335/18, 335/20, 335/22, C 07D 233/32, 233/42, 239/36		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C 07C 335/14-22, C 07D 233/32-38, 233/42, 239/36, 239/40, 243/04, 295/18, 403/06, A 61K 31/17, 31/415, 31/505, 31/55	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	WO, A 2, 91/00725 (ABBOTT LABORATORIES), 24. 1月. 1991 (24. 01. 91) & EP, A 1, 480969	1, 3-6, 8, 14
A	JP, A, 61-218518 (アイ・シー・アイ・アメリカス ・インコーポレイテッド), 29. 9月. 1986 (29. 09. 86) & US, A, 4910190 & US, A, 5055450 & EP, A 2, 189305	1-16
※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献		
IV. 認証		
国際調査を完了した日 13. 10. 92	国際調査報告の発送日 02.11.92	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 閔政立	4H 8619

( I 標の続き )

239/40, 243/04, 295/18, 403/06,

A61K31/17, 31/415, 31/505, 31/55